

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Analyse der Karzinogenese bei autosomal dominanter polyzystischer
Nierenerkrankung.
Klinische Ergebnisse nach beidseitiger Nephrektomie.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Claudius Hainzinger

aus

Starnberg

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Manfred Stangl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Sitter
	Prof. Dr. med. Michael Staehler
	Prof. Dr. med. Albrecht Schilling
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Julian Bucher
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1 Definition und Pathogenese der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD).....	1
1.2 Diagnostik, Verlauf und Therapie der PKD.....	4
1.3 Begleiterkrankungen und Auswirkungen der ADPKD.....	8
1.4 Indikation zur Nephrektomie bei der ADPKD und daraus resultierende Probleme.....	9
1.5 Einfluss der ADPKD auf den Blutdruck.....	10
1.6 Inzidenz von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD.....	15
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	16
2 Methodik	17
2.1. Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien.....	17
2.2 Datenerhebung.....	18
2.3 Operationstechniken.....	21
2.3.1 Nephrektomie.....	21
2.3.2 Transplantation.....	22
3 Statistik.....	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Basisdaten des Patientenkollektivs.....	24
4.1.1 Altersverteilung.....	24
4.1.2 Geschlechterverteilung.....	25
4.1.3 Alter bei der Nephrektomie.....	26
4.1.4 Dauer der Dialyse bis zur Nephrektomie.....	27
4.2. Rezidivierende Infekte als Nephrektomieindikation.....	29
4.3 Begleiterkrankungen.....	29
4.3. 1 Diabetes mellitus.....	29
4.3.2 Arterieller Hypertonus.....	30
4.3.3 Koronare Herzkrankheit.....	31
4.3.4 Vitien.....	31
4.3.5 Anämie.....	32
4.3.6 Leberzysten.....	33
4.3.7 Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....	34
4.3.8 Gastrointestinale Vorerkrankungen.....	35
4.3.9 Vaskuläre Vorerkrankungen und Arteriosklerose.....	35
4.3.10 Vorherige Tumorerkrankungen	37

4.3.11 Schilddrüsenvorerkrankungen.....	38
4.4 Volumen und Gewicht der nephrektomierten Nieren	38
4.5 Einfluss der Nephrektomie auf das Blutdruckverhalten.....	39
4.6 Perioperative Komplikationen.....	43
5 Diskussion.....	45
6 Zusammenfassung und Empfehlung.....	55
7 Abbildungsverzeichnis.....	57
8 Tabellenverzeichnis.....	58
9 Abkürzungsverzeichnis.....	64
10 Literaturverzeichnis.....	67
11 Danksagung.....	79
12 Eidesstattliche Versicherung.....	80

1. Einleitung und Zielsetzung

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Definition und Pathogenese der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD)

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (englisch: autosomal dominant polycystic kidney disease, auch ADPKD genannt) stellt eine ernsthafte nephrologische Erkrankung dar, die aufgrund einer multiplen Zystenbildung im Endstadium der Krankheit zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht führt.

Im Bereich der Erbkrankheiten gilt sie als die häufigste lebensbedrohliche Erkrankung, die Inzidenz beträgt hierbei 1:500 bis 1:1000. Weltweit gibt es circa 4-6 Millionen Menschen, die an einer ADPKD leiden. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, Rasse und Herkunft spielen keine Rolle.^{1,2,3}

Bei Ausprägung der Krankheit kennt man sowohl erworbene als auch angeborene, erblich bedingte Formen. Begrifflich muss hierbei zwischen Zystennieren und Nierenzysten unterschieden werden. Einzelne festgestellte Zysten an den Nieren stellen einen eigenen Befund dar, der oftmals als Zufallsbefund im Rahmen einer Untersuchung oder post mortem festgestellt wird und weiter abgeklärt werden sollte. Die Pathogenität der Zysten hängt von Wanddicke und dem Auftreten von Septen ab. Die Einteilung erfolgt nach Bosniak (I-IV).

Das Vorkommen mehrerer Zysten, die sich im Laufe des Lebens bilden, kann unterschiedliche Ursachen haben und ist unter dem Begriff der erworbenen zystischen Nierenerkrankung (engl.: acquired polycystic kidney disease, APCKD) subsumiert, häufig wird dafür auch der Begriff der sekundären Form der Nierenzysten verwendet. Häufigster Grund sind Erkrankungen, die allesamt zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen und so zur Ausbildung von Nierenzysten⁴ führen können.

Dazu zählen chronische nierenschädigende Erkrankungen, wie unter anderem die diabetische Nephropathie, Glomerulonephritiden, anatomische Fehlbildungen und rezidivierende Harnwegsinfektionen.

Vor allem Patienten mit einer langjährigen Dialyseerkrankung sind hiervon besonders betroffen, da mit fortschreitender Dialysedauer auch die Wahrscheinlichkeit der

1. Einleitung und Zielsetzung

Entwicklung renaler Zysten weiter ansteigt⁵.

Von der während des Lebens erworbenen sogenannten sekundären Form der Nierenzysten ist die genetisch bedingte polyzystische Nierenerkrankung zu unterscheiden. Darunter versteht man Nierengewebe, das, je nach Stadium, in zunehmendem Maße von zystischem Gewebe durchsetzt wird und im weiteren Laufe der Erkrankung zu Einbußen in der Nierenfunktion führt. Die polyzystische Nierenerkrankung wird in eine adulte und juvenile Form unterteilt, wobei die adulte Form der autosomal dominanten (engl. Autosomal dominant polycystic disease = ADPKD) und die juvenile Form der autosomal-rezessiven (autosomal recessive polycystic kidney disease = ARPKD) Form zugeordnet wird.

Autosomale Vererbung bedeutet, dass das betroffene kranke Gen geschlechtsunabhängig vererbt wird. Bei der dominanten Form wird ein krankes Gen des einen Elternteils vererbt, das entsprechende Gen des anderen Elternteils ist hingegen gesund. Die dominante Form der Vererbung reicht aber aus, um beim Nachkommen zur Ausbildung der Krankheit zu führen. Bei der rezessiven Form der Vererbung müssen von beiden Elternteilen die Krankheitsmerkmale auf den Nachkommen übertragen werden, um zur Ausbildung der Krankheit zu führen. Bei der juvenilen Form treten die Krankheitsmerkmale im ersten Lebensjahrzehnt, bei der adulten Form in etwa in der 5. Lebensdekade auf.

In Deutschland lag der Anteil der polyzystischen Nierenerkrankungen bei dialysepflichtigen Patienten laut Berichtsangaben im Jahr 2007 bei 14,7 %⁶.

Zu den weiteren erblich bedingten Erkrankungen mit bekannten Genorten zählen unter anderem das von-Hippel-Lindau-Syndrom, die tuberöse Sklerose, Nephronophthise als überwiegend nephropädiatrische Krankheit, sowie die medulläre Zystenkrankheit, das Bardet-Biedl-Syndrom ebenso wie das oro-faziale-digitale Syndrom I.

An zystischen Nierenerkrankungen mit unbekanntem Genort kennt man die medulläre Markschwammnieren und die multizystische Nierendysplasie.

Als Ursache für die Erkrankung sind durch Vererbung übertragene Defekte in bestimmten Genen anzusehen. Hierbei wurden für die ADPKD vor allem zwei Gene, das PKD-1-, und PKD-2-Gen entschlüsselt^{7,8}. Der Anteil der durch an PKD 1 hervorgerufenen Erkrankungen liegt bei circa 85 %, die restlichen 15 % entfallen auf PKD-2-Mutationen⁹.

1. Einleitung und Zielsetzung

PKD 1 ist auf dem Chromosom 16, PKD 2 auf dem Chromosom 4 lokalisiert. Beide Gene codieren für die beiden Proteine Polycystin 1 und Polycystin 2. Die Funktion des Polycystin 1 ist aktuell noch unbekannt^{10,7}, Polycystin 2 fungiert als kalziumdurchlässiger Kanal der TRP-Familie⁸ und ist sowohl an der Plasmamembran als auch im endoplasmatischen Retikulum (ER) angesiedelt. Dort ist es für die Entleerung der ER Calciumspeicher nach Rezeptorstimulation verantwortlich¹¹.

Mit Veränderung der Gene gehen Änderungen im Protein Polyzystin-I und Polyzystin-II einher. Insgesamt existieren aber eine Vielzahl von verschiedenen Genen, die die Krankheit auslösen können. Patienten mit einer PKD II-Mutation weisen einen milderen Verlauf als die PKD I-Mutationen auf.

Bei der ADPKD kommt es in beiden Nieren zur Bildung von mehreren unterschiedlich großen Zysten. Im Laufe des Lebens kann eine Zunahme an Größe und Volumen der Zysten beobachtet werden, bis es durch Verdrängung gesunden Nierengewebes letztendlich zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur Dialysepflichtigkeit kommt.

Nach aktuellen Erkenntnissen liegt die primäre Ursache jeglicher Zystenbildung in einer Fehlfunktion des Primärziliums^{12,13}, welches einen haarfeinen Zellfortsatz an der Oberfläche der Tubuluszellen darstellt, der in das Lumen der Tubuluszelle hineinragt. Die Funktion des Primärziliums ist aktuell noch unklar¹⁴. Es wird aber vermutet, dass es für die Wahrnehmung des Flüssigkeitsstroms dient sowie an der räumlichen Ausrichtung der Mitosespindel im Rahmen der Zellteilung beteiligt ist¹³.

Ferner wird davon ausgegangen, dass eine hohe Aktivität des mTOR-Proteins (mechanistic Target of Rapamycin) die Zelldifferenzierung anregt und so zur Zystenbildung beiträgt¹⁵.

Mögliche Therapieoptionen ergeben sich hierbei in der Hemmung des mTOR-Signalweges. So zeigen zum Beispiel ADPKD-Patienten nach Nierentransplantation und Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Rapamycin eine Größenabnahme der Zysten¹⁶.

Durch die Zunahme des Nierenvolumens im Rahmen der verdrängenden Zystenbildung zeichnet sich ein fortschreitender Nierenfunktionsverlust ab, eine Einschränkung der Nierenfunktion beginnt ab einem Nierenvolumen von 1000ml. Ab einem Volumen von ca. 1500ml ist mit einer jährlichen Abnahme der GFR von ca. 4-5ml/Minute zu rechnen¹⁷ (die normale altersbedingte Abnahme der GFR beträgt 0,7-0,8ml/min. jährlich).

1. Einleitung und Zielsetzung

Das Normalgewicht der Nieren beträgt ca. 160g, wohingegen Zystennieren mit einem Gewicht von mehreren Kilogrammen in Erscheinung treten können. Im Alter von durchschnittlich 58 Jahren ist bei der Hälfte der Patienten eine Dialysetherapie indiziert¹⁸.

1.2 Diagnostik, Verlauf und Therapie der PKD

Bei der Diagnostik der PKD kommt der Unterscheidung und Differenzierung der zystischen Nierenerkrankung eine bedeutende Rolle zu. In der Regel erfolgt die Diagnosestellung der ADPKD klinisch, bei den meisten Patienten kommt es durch das Auftreten von Beschwerden zu klinischen Manifestationen, die im Rahmen der weiteren Abklärung zur letztlich endgültigen Diagnose führen.

Wegweisend für die Diagnose ist eine positive Familienanamnese sowie der Beginn von klinischen Manifestationen meistens im Alter zwischen 30 und 50 Jahren.

Als Risikopatienten zählen Kinder von betroffenen Patienten der ADPKD. Sie sollten durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen überwacht werden. Bereits das Auftreten zweier bilateraler Nierenzysten in der 2. Lebensdekade als beginnende Manifestation der Krankheit gilt als erstes Kriterium der Diagnosestellung. Liegen bei einem Familienmitglied eines ADPKD-Patienten im 30. Lebensjahr noch keine Nierenzysten vor, kann eine ADPKD als ausgeschlossen betrachtet werden¹⁹.

Bei Patienten ohne Familienanamnese wird eine PKD in der Regel durch multiple klinische Symptome entdeckt. Häufigster Grund sind Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden, das Auftreten einer Mikro- oder Makrohämaturie (50%), eine moderate Proteinurie (kleiner 1g pro Tag), rezidivierende Zysteninfektionen, abdominelle Schmerzen und Flankenschmerzen, ausgelöst durch Kompressionserscheinungen sowie eine mäßiggradige Polyurie²⁰.

In selteneren Fällen erfolgt eine Diagnose durch eine neu aufgetretene Hypertonie, einem Zwerchfellhochstand mit dyspnoeischen Beschwerden, sowie durch die Abklärung dyspeptischer Beschwerden.

Als Hauptkriterium der ADPKD gelten von der Norm abweichende, signifikante Vergrößerungen beider Nieren mit Nachweis von drei oder mehreren, bilateralen Zysten unregelmäßiger Ausprägung im Alter von 15-39 Jahren sowie das Vorhandensein von 2

1. Einleitung und Zielsetzung

oder mehr Zysten in jeder Niere im Alter von 40-59 Jahren²¹.

Ein Beispiel hierfür zeigt Abbildung 1.

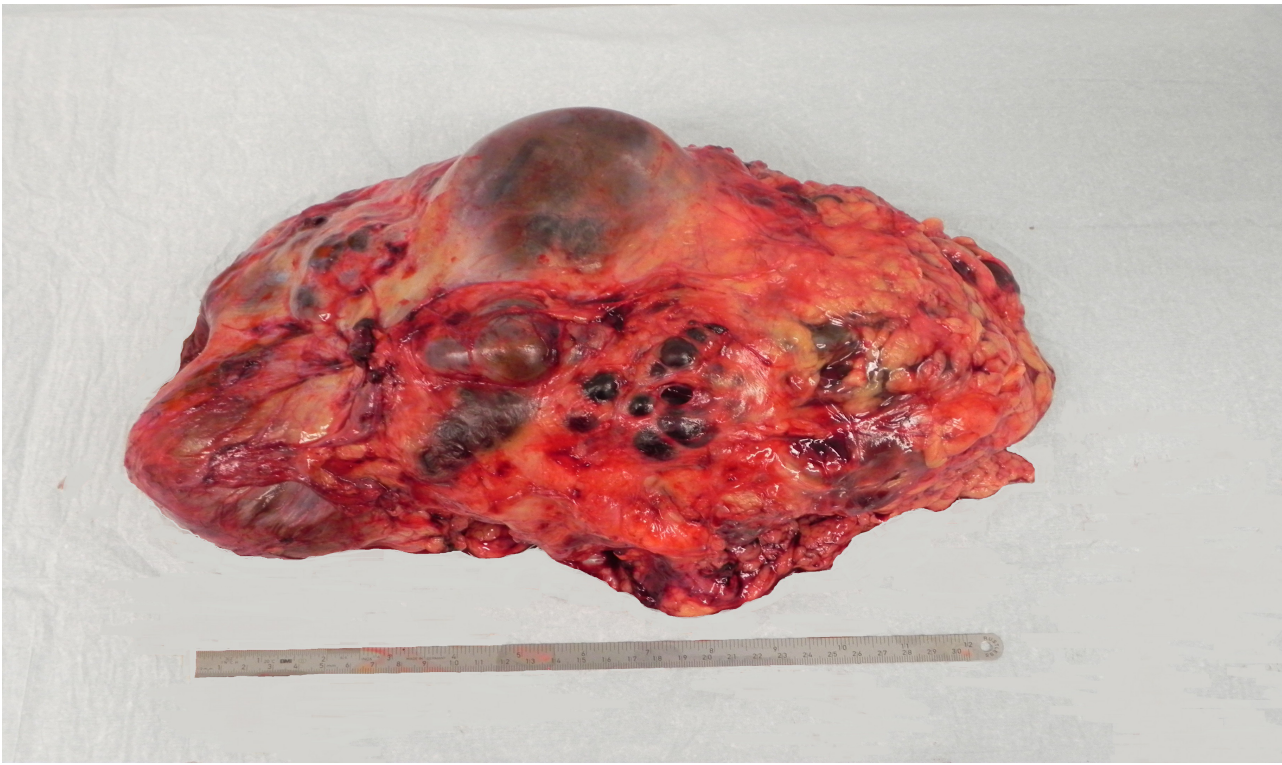


Abbildung 1: Bild einer polyzystischen Niere nach Nephrektomie

Die Nierenfunktion zeigt sich zu Beginn der Diagnosestellung bzw. der Ausprägung klinischer Manifestationen oft nur geringgradig eingeschränkt²², die Niereninsuffizienz ist labortechnisch im Sinne einer reduzierten Harnkonzentration nachweisbar³.

Die Diagnosesicherung erfolgt mittels bildgebender Verfahren.

Am Beginn steht die Ultraschallsonographie²³, gefolgt von der Kernspintomografie²⁴ oder der Computertomographie³. Die Technik der Ultraschalldiagnostik stellt eine kostenminimale und vor allem überall verfügbare Methode dar, die Indikationsstellung zur CT sollte aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung sorgfältig abgewägt werden und speziellen Fragestellungen vorbehalten sein. Im Kindesalter bietet eine Nierenbiopsie mit gleichzeitiger Leberbiopsie die Möglichkeit, bei Vorhandensein von Leberzysten, bereits frühzeitig zwischen einer ADPKD und ARPKD zu differenzieren.

Eine klinisch-theoretische Einteilung der Zystennieren wurde von Osathanond und Potter entwickelt, anhand derer die Krankheit durch Bestimmung und Klassifizierung der

1. Einleitung und Zielsetzung

Nierengröße, der Zystengröße, Veränderungen der Glomeruli und dem Vorhandensein von Gallengangzysten eingestuft werden kann. Eine genaue Übersicht zeigt Abbildung 2.

Typ	Befall	Nierengröße	Zystengröße	Glomeruli	Gallengangzysten	Überlebenszeit
I	beidseitig	vergrößert bis stark vergrößert	gleichmäßig weit (12 mm)	normal	vorhanden	Neugeborenenperiode
II	beidseitig, einseitig oder partiell	vergrößert oder verkleinert	unterschiedlich groß	vermindert und abnormal	nicht vorhanden	Erwachsenenalter
III	meist bilateral	vergrößert	unterschiedlich groß, zum Teil sehr weit	glomeruläre Zysten	gelegentlich, dann aber nur in umschriebenen Arealen	Erwachsenenalter
IV	beidseitig	verkleinert	klein, subkapsulär gelegen	Glomeruli vermindert, glomeruläre Zysten	nicht vorhanden	Erwachsenenalter

Abbildung 2: Aus: V. Osathanondh und E. L. Potter: Pathogenesis of polycystic kidneys. In: Arch. Path. 77, 1964, S. 459–465. PMID 14120681

Eine weitere Möglichkeit ergibt sich durch eine molekulargenetische Diagnostik mittels einer Mutations- und Genanalyse^{19,25}.

Für Patienten ist die Art der genetischen Diagnosestellung aus ethischer Sicht nicht ganz unproblematisch. Einerseits erscheint es nach erfolgreicher genetischer Diagnosestellung möglich, engmaschige Verlaufskontrollen durchzuführen, um sich anbahnende Probleme frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Andererseits kann bei noch nicht symptomatischen Patienten durch die Form der Diagnosestellung eine Konfrontation mit der potentiell vital bedrohenden und letztendlich Lebenszeit verkürzenden Erkrankung psychische Entgleisungen und Verunsicherungen hervorrufen, da der Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung nur angenähert werden kann und immer noch statistischer Natur entspricht²⁰.

Unter Beachtung dieser Umstände ergibt sich daher für die Anwendung einer genetisch gestützten Diagnostik eine enge Indikationsstellung unter Abwägung des Nutzen-Risikoprofils.

1. Einleitung und Zielsetzung

Der Krankheitsverlauf der ADPKD gestaltet sich individuell unterschiedlich und ist bis zum Erreichen des Krankheitshöhepunktes von möglichen Komplikationen geprägt. Erste Symptome können ab dem 20. -30. Lebensjahr wahrgenommen werden, dies ist aber individuell unterschiedlich. Die Zystenbildung schreitet zwar immer weiter voran, bereitet den Patienten aber im Anfangsstadium keine wesentlichen Beeinträchtigungen.

Nach Einsetzen der terminalen Niereninsuffizienz sichert die Dialyse das weitere Überleben der Patienten. Eine Nierentransplantation sollte bei passender Eignung zur Autonomie der Patienten und Unabhängigkeit von der Dialyse angestrebt werden.

Auch das Umfeld der Patienten sowie die Lebensweise haben ungeachtet der genetischen Genese einen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Krankheit.

So gibt es Hinweise darauf, dass bei Frauen sowohl östrogene Faktoren als auch mehrere Geburten ein beschleunigtes Wachstum der Zysten fördern können²⁶. Ebenso werden bei Männern hormonelle Einflüsse für ein mögliches frühzeitiges Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz diskutiert^{25,27}.

Zusätzlich zeigt sich beim Tabakkonsum eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, diese ist am ehesten auf die bereits erforschten vaskulären Effekte des Rauchens zurückzuführen^{28,29}.

Die Therapie der polyzystischen Nierenerkrankung erstreckt sich vor Ausbildung der terminalen Niereninsuffizienz auf die klinische Verlaufskontrolle und Beobachtung des weiteren Zystenprogresses sowie in der Behandlung der Nebenwirkungen. Vor allem die Einstellung des arteriellen Blutdrucks bei Auftreten einer Hypertonie ist eine der bedeutenden prognostisch günstig wirkenden Faktoren. Laut aktueller Studienlage haben sich ACE-Hemmer als sehr günstig erwiesen³⁰.

Daneben helfen einige Empfehlungen, das Zystenwachstum hinauszuzögern. Hierzu zählen die Einhaltung einer salzarmen Diät zur diätetischen Blutdrucksenkung³¹, die Meidung nichtsteroidaler Antirheumatika und potentiell nephrotoxischer Antibiotika bei Harnwegsinfekten sowie die Meidung von Koffein³². Letzterem wird eine zystenproliferative Wirkung nachgesagt. Gelegentlich erscheint eine Zystenabtragung indiziert, wobei auf eine strenge Indikationsstellung zu achten ist. Neuerdings könnte eine laparoskopische Zystendekortikation Abhilfe zu schaffen³³. Die Therapie der letztendlich vorprogrammierten terminalen Niereninsuffizienz erstreckt sich vor allem auf die

1. Einleitung und Zielsetzung

Durchführung einer Hämodialyse und im Weiteren auf die Leistung des Patienten zur Nierentransplantation. Diese soll dem Patienten mehr Lebensqualität verschaffen sowie eine Rückkehr in das soziale Leben mit Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit ermöglichen. Von der Durchführung einer Peritonealdialyse wird in der Regel aufgrund des verringerten Platzangebotes im Bauchraum durch das Zystenwachstum abgesehen.

1.3 Begleiterkrankungen und Auswirkungen der ADPKD

Die Krankheit ist durch eine hohe Rate an Komplikationen gekennzeichnet. Viele ADPKD-Patienten bilden nicht nur in den Nieren Zysten aus, sondern auch in anderen Organen³⁴, wie beispielsweise der Leber, Pankreas, Milz oder Eierstöcken, wobei die Ausbildung von Leberzysten häufig ist^{35,36}. Mit Zunahme des Krankheitsverlaufes schreitet gleichzeitig die Zystenbildung in der Leber voran³⁷. Diese zeigt sich dadurch meist vergrößert und kann einen Zwerchfellhochstand begünstigen oder einzelne Darmabschnitte einengen, so dass eine Störung der Darmpassage möglich ist. Die Funktion der Leber bleibt in der Regel ungestört, laborchemisch zeigt sich normalerweise keine Veränderung der Leberwerte^{38,39}. Die Anzahl der Leberzysten nimmt mit dem Alter der Patienten zu, Frauen sind vor allem von größeren und einer vermehrten Anzahl von Leberzysten betroffen³⁷. Ein möglicher zirrhotischer Umbau der Leber kann im weiteren Verlauf einen erhöhten Druck in der Leberpfortader bedingen⁴⁰.

Eine der häufigsten Komplikationen der polyzystischen Nierenkrankheit sind rezidivierende Zysteninfektionen, die oft mit einer Makrohämaturie einhergehen²⁰.

Fäkalkeime und andere gramnegative Keime gehören zum typischen Erregerspektrum.

Eine Behandlung mit Aminoglykosiden hat sich aufgrund einer schlechten Zystenpenetranz als ungünstig erwiesen⁴¹. Für Chinolone hingegen zeigte sich eine gute Zystenpenetranz, so dass diese in der Behandlung der Harnwegsinfekte bei der ADPKD zu bevorzugen sind²⁰.

Weibliche Patienten imponieren aufgrund der anatomischen Verhältnisse durch eine höhere Inzidenzrate für Harnwegsinfektionen. Ein niedriger pH-Wert im Urin von betroffenen Patienten begünstigt eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Harnsteinleiden⁴². Häufig sind die Größe der Zysten oder sogar Rupturen der Zysten

1. Einleitung und Zielsetzung

Ursache für chronische abdominelle Schmerzen. Ein abdominales Aortenaneurysma oder ein Nierenzellkarzinom sollte in diesem Fall ausgeschlossen werden^{43,44}. Auch die Entstehung von zerebralen Gefäßaneurysmen ist mit der ADPKD verbunden. Im Rahmen einer Gefäßruptur kann dies in ca. 50% der Fälle zu einer tödlichen Hirnblutung führen⁴⁵.

Vor allem eine positive Familienanamnese scheint begünstigend für die Aneurysmenbildung in den zerebralen Blutgefäßen zu sein²⁰. Sowohl eine positive Familienanamnese als auch verdächtige Symptome stellen eine Indikation für eine MR-Angiografie mit ggf. weiterer interventioneller Therapie oder Operation²⁰ dar.

Eine weitere typische Komplikation der ADPKD stellt eine chronische Hypertonie dar. Diese ist im Rahmen einer durch mehrere Faktoren ausgelöste Stimulation des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems (RAAS) zu sehen und stellt einen wichtigen Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf dar⁴⁶.

Als weitere extrarenale Erscheinungen werden bei der ADPKD Klappenvitien, häufig im Rahmen eines Mitralklappenprolapses oder einer Mitralklappeninsuffizienz festgestellt⁴⁷.

1.4 Indikation zur Nephrektomie bei der ADPKD und daraus resultierende Probleme

Mit zunehmender Niereninsuffizienz und Verlust der Filtrationsfunktion der Niere ist eine Nierenersatztherapie nach Ausfall beider Nieren Mittel der Wahl und zum zukünftigen Überleben des Patienten obligat. Bei passender Eignung ist als weiteres Nierenersatzverfahren die Nierentransplantation zu erwägen. Gängiges Vorgehen ist hierbei, die Nieren aufgrund ihrer vielseitigen Aufgaben solange als möglich in situ zu belassen.

In einigen Fällen kann aber aufgrund einer bestehenden Komplikation eine Entfernung der Zystenniere in Betracht gezogen oder sogar notwendig werden. Dies betrifft vor allem akute Situationen, wie beispielsweise massive Zystenrupturen mit Einblutungen, das Vorhandensein eines Karzinoms, therapieresistente Hypertension, schwerer Proteinverlust über die Nieren und persistierende symptomatische renale Infekte⁴⁸. Bei der ADPKD werden zusätzlich noch ein massives Zystenwachstum mit Platzmangel, Hämaturie, chronischer, therapieresistenter Schmerz sowie die Möglichkeit, für eine folgende Transplantation Platz zu schaffen, als erweiterte Indikation gesehen⁴⁹. Der optimale

1. Einleitung und Zielsetzung

Zeitpunkt für eine Nephrektomie wird immer noch diskutiert⁴⁹.

Hierbei stellt sich oft die Frage nach einer unilateralen oder bilateralen Nephrektomie.

In den letzten Jahrzehnten wurde die bilaterale Nephrektomie generell 1 bis 250 Wochen vor Transplantation⁵⁰ aufgrund von unkontrollierbarer Hypertension, Goodpasture-Syndrom und chronischer Pyelonephritis durchgeführt^{48,51,52,53}. Frühere Studien zeigten zudem, dass Patienten, die vor einer Transplantation nephrektomiert wurden, ein erhöhtes Risiko einer perioperativer Morbidität haben^{53,48,54,55}.

Ein Teil der Komplikationen sind aber als Folge des anephrischen Status zu sehen. Dazu zählen eine Prädisposition zur Flüssigkeitsüberladung mit konsekutiver Herzinsuffizienz und Herzversagen, Hyperkaliämie und vor allem Anämie aufgrund dem Mangel der Hämatopoese und renaler Osteodystrophie bei renal bedingtem Vitamin-D-Mangel⁵⁶.

Generell herrscht aktuell Konsens darüber, dass eine bilaterale Nephrektomie erst nach Ausschöpfen aller konservativen Therapiemaßnahmen indiziert ist. Erst bei Versagen der konservativen Therapie erscheint eine Nephrektomie indiziert⁴⁹.

Nichts desto trotz bestehen aber keine Bedenken, Patienten frühzeitig zu einer Nephrektomie vorzustellen, wenn wiederholt eine Komplikation durch die Zystennieren auftritt und diese den Patienten weiter gefährden oder in seiner Lebensqualität massiv einschränken.

Ziel einer Nephrektomie vor zukünftiger Transplantation sollte für den Patienten die Vermeidung schwerwiegender Komplikationen wie Sepsis, chronische abdominelle Schmerzen oder andere Organbeeinträchtigungen durch das Volumenwachstum sein.

1.5 Einfluss der ADPKD auf den Blutdruck

Eines der häufigsten Erscheinungsbilder und klinische Manifestation der ADPKD ist das Auftreten von hypertensiven Blutdruckwerten, dies tritt bei ca. 60% der betroffenen Erkrankten vor einer Einschränkung der Nierenfunktion auf^{57,58}.

Die Blutdruckwerte bewegen sich hierbei systolisch im Bereich >140/90mmHg, erfahrungsgemäß manifestiert sich der Hypertonus bereits im Alter zwischen 20 und 34 Jahren^{59, 60,61}.

1. Einleitung und Zielsetzung

Das Auftreten der Hypertension führt zu einer zunehmenden Vergrößerung der Nieren^{62,63,64} und wird als signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für das Fortschreiten der terminalen Niereninsuffizienz gesehen^{62, 64}.

Die Pathogenese der Hypertension bei an ADPKD erkrankten Patienten ist multifaktorieller Herkunft, eine definitive Aussage über den zugrunde liegenden auslösenden Pathomechanismus ist daher nicht möglich.

Das Auftreten der Hypertension bei ADPKD-Patienten ist charakterisiert durch eine Reduktion des renalen Blutflusses, einem Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes^{65,66}, einer Abnahme der Filtraktionsfraktion⁶⁶, einer erhöhten Plasmapreninaktivität, sowie einem erhöhten Plasmavolumen⁶⁷.

Ferner wurden als Zeichen der fortschreitenden Erkrankung eine Mikroalbuminurie⁶⁸ und eine Veränderung in der Gefäßstruktur mit einer Verdickung der Intima/Media an den Carotiden festgestellt. Die endothelabhängige Gefäßdilatation führen zu einer generellen Vergrößerung der Gefäße^{69,22,34}.

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts berichteten mehrere Autoren über eine gehäufte Inzidenz hypertensiver systolischer Blutdruckwerte bei betroffenen ADPKD-Patienten mit Werten über 145mmHg^{70,71,72}.

1929 zeigten Ritter und Baehr⁷³ eine mögliche Beziehung zwischen strukturellen Gefäßanomalien und Hypertension bei der ADPKD. Damals wurden nach Gabe von Bariumsulfat und Gelatin Röntgenaufnahmen angefertigt, hierbei zeigte sich bei Probanden mit normaler Nierenarchitektur eine hohe Anzahl an Arteriolen mit guter Abgrenzbarkeit der feineren Gefäße in der Nierenrinde. In den Nieren der ADPKD-Gruppe zeigte sich eine Abschwächung der renalen Gefäßbaumdarstellung und eine Aufdehnung der interlobären Arteriolen. Mikroskopisch konnte eine tubuläre Atrophie zwischen den Zysten und den hyalinisierten Glomeruli festgestellt werden. Damals wurde daraufhin der Schluss gezogen, dass sowohl eine renale Ischämie als auch eine lokale tubuläre Kompression eine entscheidende Rolle im Mechanismus der Nierenschädigung im Sinne einer vaskulären Ischämie bei der ADPKD spielen könnte.

Diesbezüglich durchgeführte Studien^{67,74} identifizierten zusätzlich histopathologisch das Vorkommen fortgeschrittener Sklerose der präglomerulären Gefäße, interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie als Marker der glomerulären Ischämie⁷⁵.

1. Einleitung und Zielsetzung

Ein weiterer Faktor der Hypertension besteht in der Aktivierung des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems als Ergebnis des Zystenwachstums und der renalen Ischämie durch Kompression der intrarenalen Gefäße.

In den 1990ern Jahren durchgeführte Studien von Chapman⁶⁵, Torres⁶⁶ und Ecker⁶⁷ erbrachten den Nachweis, dass das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System maßgeblich an der Entwicklung einer Hypertension bei ADPKD-Erkrankten beteiligt ist.

Bei allen an ADPKD-Erkrankten Patienten wurde eine erhöhte Plasmapreninaktivität und Plasmaaldosteronaktivität im Vergleich zu anderen hypertensiv erkrankten Patienten ohne ADPKD gemessen. Nach mehrwöchiger Blockade mit ACE-Hemmern kam es zu einem signifikant gestiegenem erhöhten renalen Plasmafluss sowie zu einer Abnahme der Filtraktionsfraktion und des renalen Gefäßwiderstands im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie ohne ADPKD-Erkrankung^{65,67}.

Harrap et al.⁷⁶ verglichen junge normotensive ADPKD-Patienten mit guter Nierenfunktion und geringer Nierenbeeinträchtigung und fanden in einer vergleichenden Gegenüberstellung mit Patienten und nicht betroffenen Familienmitgliedern heraus, dass die Plasmapreninaktivität, das Plasmaaldosteron und das Natrium signifikant erhöht waren und schlußfolgerte daraus, dass die Beteiligung des RAAS auf systemischer Ebene in einem frühen Stadium der Erkrankung beginnt und den Hauptmanifestationen der Erkrankung vorausgeht. Aber auch durch lokale Faktoren wird das Zystenwachstum und die damit einhergehende Gefäßkompression stimuliert. Es kommt zu einer Gewebeischämie und Aktivierung des RAAS. Vor allem Angiotensin II wird als Wachstumsfaktor gesehen, der wiederum die Zysten zum Wachstum anregt⁷⁷. Dies führt zu einer Art circulus vitiosus zwischen Zystenwachstum, Aktivierung des RAAS mit konsekutiver Blutdruckerhöhung und gleichzeitiger erneuter Anregung des Zystenwachstums durch Angiotensin II.

Durch eine fortschreitende Zystenexpansion kann es zu einer intrarenalen Ischämie und Hypoxie kommen, welche die Erythropoetin-Stimulation aktiviert. Diese zeigt sich nachweislich bei ADPKD-Patienten erhöht⁷⁸. Zudem wird aber auch der Natriumhaushalt der Nieren beeinflusst und aktiviert das sympathische Nervensystem, welches bei ADPKD-Patienten vor Änderung der GFR überstimuliert ist^{79,80}.

Durch die bereits beschriebene Stimulierung des RAAS durch das Zystenwachstum und

1. Einleitung und Zielsetzung

die Gewebekompression kommt es zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems⁸¹, womit das RAAS nachweislich als potenter Aktivator des sympathischen Nervensystems gesehen wird⁸².

ADPKD-Patienten scheinen zudem eine Missverhältnis zwischen vasokonstringierenden und vasodilatativen Faktoren zu haben⁶⁹. Einerseits wurden erhöhte Werte an vasokonstringierendem Endothelin-1 im Plasma, in den Nierenzystenepithelien und in der Nierenzystenflüssigkeit gefunden. Auf der anderen Seite zeigten sich erniedrigte Werte der Stickstoffmonoxid-Synthase. Das Zusammenspiel dieser beiden ungleich balancierten Enzyme trägt somit auch zur Hypertension bei ADPKD-Patienten bei.

Eine verminderte Stickstoffmonoxid-Synthase-Aktivität könnte zudem lokalen oxidativen Stress verursachen, der wiederum die renale Insuffizienz weiter begünstigt²². Diese wiederum führen zu einem Anstieg des asymmetrischen Dimethylarginin, einem Hemmstoff der Stickstoffmonoxidsynthase, der bei in-vivo-Studien vasodilatative Effekte, einen erhöhten renalen Widerstand und einen verminderten renalen Blutfluss zur Folge hatte⁸³.

Erst seit kurzem ist zudem bekannt, dass es im Rahmen der veränderten Gefäßstrukturen und der abgeschwächten Gefäßfunktion zu einem Abfall von Polyzystin1 und -2 in den Zilien der Gefäßendothelzellen kommt. Diese Enzyme steuern durch eine komplexe biochemische Kaskade, an der viele Faktoren, unter anderem auch Stickstoff, beteiligt sind, die Reifung der Epithelzellen und spielen eine wichtige Rolle bei der epithelialen Differenzierung als auch der Steuerung von auftretenden Scherkräften innerhalb der Gefäße^{62,84,85}.

Eine wichtige Bedeutung bei der ADPKD kommt den Zilien in den Gefäßen der renalen Epithelzellen zu, obwohl diese noch nicht gut erforscht sind. Hierbei fungieren Zilien als lokale Regulatoren der Blutgefäße^{84,85,86} im Rahmen einer Autoregulation zur Steuerung des lokalen Blutflusses ohne die benachbarten Systeme zu beeinträchtigen. Demnach hat jede Endothelzelle ein primäres Zilium. Diese fungieren als Sensoren für auftretende Scherkräfte an der Zelloberfläche. Bei längerer Beanspruchung mit hohem flüssigkeitsbedingten Spannungskräften kommt es hierbei dann zu einem Funktionsverlust der Autoregulation der Gefäße⁸⁷.

Weitere mögliche Ursachen der Hypertonie können noch in einer erhöhten

1. Einleitung und Zielsetzung

Vasopressinkonzentration und damit einhergehendem Verlust der Urinkonzentrationsfähigkeit⁸⁸ liegen. Vasopressin bindet an V2-Rezeptoren des distalen Nephrons und der Sammelrohre und bewirkt dort eine cAMP-Erhöhung, welche wiederum für das Wachstum von Zysten verantwortlich gemacht wird⁸⁹.

Die Diagnose einer Hypertension wird bei der polyzystischen Nierenerkrankung häufig erst spät gestellt. Eine nicht entdeckte Hypertension kann die Nierenfunktion daher wesentlich schneller beeinträchtigen²² und das Wachstum von Zysten noch beschleunigen^{57,68}. Eine 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Kindern oder jungen Erwachsenen ohne klinische Manifestation eines Hypertonus kann erhöhte Blutdruckwerte und vor allem eine aufgehobene Nacht-Schwankung sowie eine erhöhte Blutdruckantwort während sportlicher Aktivität aufdecken^{21,90,91}.

Häufig sind die Erscheinungen auch von einer linksventrikulären Hypertrophie sowie einer diastolischen Dysfunktion bei noch normaler Nierenfunktion begleitet^{92,62}, infolgedessen sich auch eine regelmäßige Echokardiographie empfiehlt.

Mit fortschreitender Niereninsuffizienz zeigt sich bei 70% der hypertensiven ADPKD-Erkrankten eine Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und eine Zunahme des linksventrikulären Massenindex (LVMI)^{93,94}. Da eine Korrelation zwischen Schwere der progredienten Niereninsuffizienz und der Hypertension ein Charakteristikum der ADPKD darstellt⁶², ist der frühe Beginn einer antihypertensiven Behandlung wichtig. Dadurch können weitere kardiovaskuläre Krankheiten als Haupttodesursache bei ADPKD-Patienten^{95,96,97}, klappenbedingte Herzkrankheiten und Aneurysmen^{21,97,98}, sowie Proteinurie^{99,100} und vermindertem renaler Blutfluss⁶⁵ verhindert werden.

ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker bieten sich aufgrund des beschriebenen Mechanismus der RAAS-Aktivierung zur Therapie des Hypertonus an.

Therapieresistenter arterieller Bluthochdruck bei chronischen Dialysepatienten stellt immer noch eine therapeutische Herausforderung dar¹⁰¹. Als Ultima ratio der therapieresistenten Hypertension wird von einigen Autoren die ein- und beidseitige Nephrektomie empfohlen^{101,102}.

1. Einleitung und Zielsetzung

1.6 Inzidenz von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD

Immer wieder wird über das gemeinsame Auftreten von Nierenzellkarzinomen in Verbindung mit der ADPKD berichtet und versucht, den genaueren Hintergründen auf den Grund zu gehen. Das gemeinsame Auftreten eines bilateralen Nierenzellkarzinoms in Verbindung mit der ADPKD, gilt insgesamt als ziemlich selten¹⁰³, obwohl die ADPKD die häufigste erbliche Ursache für ein terminales Nierenversagen darstellt.

1934 wurde von Walters und Braasch erstmals das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms bei einem Patienten mit ADPKD beschrieben und ein möglicher Zusammenhang zwischen der Erkrankung als Auslöser und dem Auftreten des Karzinoms hergestellt¹⁰⁴. Seitdem wurden in der Literatur ungefähr 50 Fälle an Nierenzellkarzinomen beschrieben, die mit der ADPKD in Zusammenhang stehen und seit 1954 nur ca. 11 Fälle, die das Auftreten eines bilateralen Nierenzellkarzinoms beschreiben⁹. Aussagen bezüglich der Inzidenz und der Prävalenz von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD zeigen sich in der Literatur widersprüchlich und sind abhängig von der Art der Datenerhebung. Je nachdem ob die Daten von Obduktionsberichten, Nierenbiopsien oder bildgebenden Verfahren wie CT oder MRT⁹, stammen, variiert die jährliche Inzidenz von NCC. Die jährliche Inzidenz in Deutschland beträgt 22/100000 für Männer und 10/100000 für Frauen¹⁰⁵. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen sind Zigarettenkonsum, Übergewicht, chronische Dialysebehandlung und Hypertension^{106,107}.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die ADPKD stellt die häufigste Erbkrankheit unter den zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Krankheiten dar.

Im Endstadium der Krankheit dominieren im Rahmen der massiven Zystenbildung häufige Komplikationen wie rezidivierenden Harnwegsinfekte, therapieresistente Schmerzen, Nierenrupturen etc., so dass oftmals eine Nephrektomie notwendig wird. Über das gelegentliche Auftreten von Nierenzellkarzinomen wird hierbei berichtet, ein genauer Zusammenhang ist aber noch nicht geklärt.

Das frühe Auftreten einer Hypertension gilt als prognostisch ungünstiger Verlaufsparemeter. Die genaue Ursache der Hypertonie ist dabei noch nicht endgültig geklärt, es existieren aber mehrere Einflussfaktoren, die sich auf das Blutdrucksystem auswirken, so dass von einer multifaktoriellen Genese auszugehen ist.

In dieser retrospektiven Analyse wurden 42 Patienten aus dem Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, die an der ADPKD leiden und sich aufgrund von Komplikationen einer Nephrektomie unterziehen mussten, über einen Zeitraum von acht Jahren exploriert.

Ziel dieser Studie war es:

- die Inzidenz von Nierenzellkarzinomen nach Entfernung polyzystisch degenerierter Nieren zu erfassen
- die Inzidenz einer behandlungsbedürftigen Hypotonie nach beidseitiger Nephrektomie zu untersuchen

2 Methodik

2.1. Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien

Im Zeitraum von 2001 bis 2009 wurde bei 42 Patienten am Klinikum Rechts der Isar eine Nephrektomie bei autosomal dominanter polycystischer Nierenkrankheit im Rahmen des Krankheitsprogresses durchgeführt. Alle Patienten waren an einer terminalen Niereninsuffizienz erkrankt und wurden bei passender Eignung zur Nierentransplantation gelistet. Die Nephrektomie – entweder unilateral oder bilateral – wurde aus verschiedensten Gründen, die Teile der Exploration sind, durchgeführt.

Insgesamt erfolgte in 30 Fällen eine bilaterale Nephrektomie, in 7 Fällen erfolgte die Nephrektomie der zweiten Niere und in 5 Fällen erfolgte die Zystenektomie der ersten Niere. Die Nephrektomien erfolgten im Rahmen der für die ADPKD typischen Indikationen.

Bei Patienten, die vor Nephrektomie transplantiert wurden, erfolgte bezüglich der Beobachtungen des Blutdruckverlaufes eine gesonderte Betrachtung.

In 31 Fällen erfolgte bei den Patienten unseres Kollektivs eine Transplantation einer Spenderniere, bei 11 Patienten war bis zum Zeitpunkt der Exploration keine Transplantation durchgeführt worden. Die Transplantation von Spendernieren erfolgte in 17 Fällen vor vollständiger Zystenektomie und in 11 Fällen nach vollständiger Zystenektomie. In 1 Fall erfolgte die Transplantation gleichzeitig mit der beidseitigen Nephrektomie, in 2 Fällen wurde eine Spenderniere nach Nephrektomie der ersten Eigenniere und vor Nephrektomie der zweiten Eigenniere transplantiert.

Die Studie zielte darauf ab, retrospektiv qualitative und quantitative Merkmale auf einen möglichen Zusammenhang der Karzinogenese bei der polyzystischen Nierenkrankheit zu untersuchen sowie eventuelle ursächliche Zusammenhänge aufzuzeigen. Des weiteren sollte der Blutdruckverlauf nach Nephrektomie untersucht werden.

Es wurden nur Patienten mit dem Vorliegen einer autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung in die Studie einbezogen, Patienten mit einer erworbenen polyzystischen Nierenerkrankung oder anderen Ursachen, die eine Nephrektomie notwendig machen, wurden nicht berücksichtigt. Die Patienten wurden interdisziplinär von Hausärzten, Nephrologen sowie Dialysezentren versorgt und betreut. Bei allen Patienten

war ausreichendes Datenmaterial vorhanden.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Nephrektomie bereits anhand Anamnese, Ultraschall und bildgebenden Verfahren seitens niedergelassener Nephrologen oder dem eigenen Dialysezentrum diagnostiziert, histologisch wurde die Erkrankung postoperativ bestätigt. Bezüglich der Karzinomfragestellung erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen, die Gruppe der Patienten mit einem Karzinom wurde der Gruppe „CA“ zugeordnet, die ohne Karzinombildung der Gruppe Nicht-Karzinom „NCA“.

2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte durch Archivrecherchen im Klinikum Rechts der Isar, ferner wurden die weiter behandelnden Ärzte zur weiteren Komplettierung der Daten zusätzlich befragt.

Die gewonnenen Daten zur Analyse beziehen sich jeweils auf die Nephrektomie der zuletzt entnommenen Niere oder beider Nieren im Falle der bilateralen Nephrektomie. Nephrektomierte Patienten, die bereits eine Spendernieren erhielten, wurden nicht in die Studie mit einbezogen.

Bei dieser retrospektiven Studie wurden die folgenden Faktoren hinsichtlich der statistischen Auswertung über die Karzinogenese und die Beschreibung des Blutdruckverhaltens analysiert:

Persönliche Daten:

- Geschlecht
- Alter
- Alter bei 1. Nephrektomie
- Alter bei 2. Nephrektomie

Anamnestische Daten:

- Vorhofflimmern vorhanden?
- Vorhandensein von Diabetes mellitus

- Insulinpflicht unter Diabetes mellitus
- Diätetisch eingestellter Diabetes mellitus
- Bekannte Familienanamnese für CA
- Hypertonus vorhanden?
- KHK vorhanden?
- Vitien vorhanden?
- Anämie vorhanden?
- Leberzysten vorhanden?
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus vorhanden?
- Gastrointestinale Vorerkrankungen vorhanden?
- Vaskuläre Vorerkrankungen vorhanden?
- Schilddrüsenvorerkrankungen vorhanden?
- Arteriosklerose vorhanden?

Dialysespezifische Daten:

- Dauer der Dialysebehandlung?
- Dauer Dialysebeginn bis TX?
- Dauer Dialysebeginn bis Nephrektomie?
- Zeit zwischen Nephrektomie und NTX

Indikation der Nephrektomie:

- Blutung?
- Infekt ja/nein?
- Schmerzen ja/ nein?
- Tumorverdacht ja/nein
- Arterieller Hypertonus?
- Volumen?
- NTX?
- Beidseitige Nephrektomie?

- Einseitige Nephrektomie?

Laborwerte:

Laborwerte bei Listung zur NTX, vor OP, nach OP, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten

Laborwerte im Rahmen der OP:

Hb bei Listung, vor OP, nach OP, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten

Kreatinin bei Listung, vor OP, nach OP, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten

Blutdruckwerte:

- Blutdruckwerte bei Listung zur NTX, vor OP, nach OP, 1. - 9.Tag postoperativ, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten
- Hypotensive Krise nach Nephrektomie?
- Behandlungsbedürftige Hypotension nach Nephrektomie?

Histologische Daten:

Volumen und Gewicht der entnommenen Nieren

Deskriptive Datenerhebung peri- und postoperative Komplikationen:

- Dauer der OP
- Gabe von EK's intraoperativ?
- Postoperativer Infekt?
- Nachblutung?
- Revision notwendig?
- Hämatombildung?
- Wundheilungsstörung?
- Ileus postoperativ?
- Pneumonie postoperativ?
- Harnwegsinfekt postoperativ?

2.3 Operationstechniken

2.3.1 Nephrektomie

Die Nephrektomie erfolgte üblicherweise durch eine mediane Ober- und Unterbauchlaparotomie. Nach Präparation des subkutanen Fettgewebes erfolgt die Durchtrennung der Faszie und das Eröffnen des Abdomens. Nach Einsetzen eines Wundretraktors erfolgt im nächsten Schritt die Mobilisation des Colon ascendens und/oder Colon descendens.

Auf der rechten Seite erfolgte die Mobilisation des rechten Hemicolons beginnend am Coecum bis zur rechten Flexur. An der Überkreuzung mit der Arteria iliaca communis wird der Ureter aufgesucht und mit einer Overholdklemme angeschlungen und mit Haltebändchen fixiert. Das dargestellte losgelöste Colon wird nach links cranial umgeschlagen und die Präparation entlang der Vena cava sowie der Aorta nach cranial fortgeführt. Dann wird die rechte Nierenarterie und Nierenvene aufgesucht und zwischen zwei Overholdklemmen durchtrennt, die Gefäßstümpfe mit Durchstechungsligaturen und zusätzlichen Sicherungsligaturen versorgt. Danach wird der Ureter möglichst nahe am Nierenbecken durchtrennt und darauf geachtet, dass die Gefäßversorgung des Ureters auf seiner gesamten Länge geschont bleibt. Der Ureterstumpf wird mit einem Faden verschlossen. Sodann wird der obere rechte Nierenpol präpariert und darauf geachtet, dass die rechte Nebenniere in situ verbleibt und die Gefäßversorgung zur rechten Nebenniere unbeschadet bleibt. Anschließend wird die Niere komplett aus dem Retroperitoneum herausgelöst.

Im Falle der linksseitigen Nephrektomie erfolgt nach Eröffnung des Abdomens die Präparation des Colons descendens und des Sigmas mit Präparation und Loslösen aus der linkslateralen Bauchwand und das vorsichtige Abpräparieren des Mesocolons über der linken Eigenniere. Sodann wird im Bereich der Kreuzungsstelle mit den Iliacalgefäßen auf der linken Seite der Ureter aufgesucht, mit einem Overhold umfahren und mit Haltebändchen fixiert. Die linke Niere wird herauspräpariert und das Darmkonvolut nach rechts lateral umgeschlagen. Es erfolgt sodann die Präparation entlang der Aorta bis zur Einmündung bzw. des Abganges der linken Nierenarterie – und der Nierenvene, welche beide zwischen zwei Overholds durchtrennt werden und die Gefäßstümpfe mit

Durchstechungsligaturen versorgt werden. Nun kann der obere Nierenpol präpariert werden und die Niere unter Schonung der Nebennieren aus dem Retroperitoneum entfernt werden.

Zum Schluss erfolgt jeweils die Blutstillung im Retroperitoneum sowie die Einlage von Robinsondrainagen und im Weiteren der schichtweise Hautverschluss und der sterile Wundverband.

2.3.2 Transplantation

In der Regel erfolgt die Transplantation der Spenderniere zusätzlich zu den eigenen vorhandenen Nieren. Im Falle der ADPKD kann es sein, dass die eigenen Nieren bereits ganz oder teilweise entnommen sind. Die zu transplantierende Niere wird in die Fossa iliaca des kleinen Beckens des Empfängers eingesetzt. Üblicherweise erfolgt dabei die Transplantation seitenverkehrt, d.h. eine linke Spenderniere wird in die rechte, eine rechte Spenderniere in die linke Fossa iliaca transplantiert. Der Hautschnitt wird bogenförmig von der Symphysenmitte über 15-20 cm nach craniolateral gezogen. Im Anschluss erfolgt die Präparation der Muskelschichten bis zum Peritoneum. Dieses wird nicht eröffnet, sondern nach medial abgetrennt, um die Iliacalgefäße im Retroperitoneum darzustellen. Nach weiterer Vorbereitung des Transplantatbettes wird die Spenderniere unter Kühlung in die Fossa iliaca transplantiert. Der Anschluss der Nieren an das Gefäßsystem erfolgt als erstes über die venöse Anastomose zwischen der Vena renalis und der Vena iliaca externa als End-zu-Seit-Anastomose. Anschließend erfolgt der arterielle Anschluss als End-zu-Seit-Anastomose zwischen der Arteria renalis und der Arteria iliaca externa. Nach angelegter Gefäßanastomose wird diese zunächst auf Blutdichtigkeit geprüft, anschließend wird der Blutstrom zur Niere freigegeben. Es erfolgt nun die Neuimplantation des mit einem Doppel-J-Katheter geschienten Urethers des Spenders in die Blase in der Technik nach Gregoir. Anschließend erfolgt eine Antirefluxplastik mit drei Nähten. Das Operationsfeld wird erneut inspiziert, die Gefäße auf Nahtsuffizienz und knickfreien Verlauf von Gefäßen und Urether geprüft. Danach erfolgt die Einlage einer Drainage und der schichtweise Verschluss der Bauchdecke. Die Entfernung des eingelegten Harnblasenkatheters wird in der Regel nach dem 3. bis 5. postoperativen Tag

2 Methodik

durchgeführt, die Wunddrainage sollte nach ca. 2-4 Tagen gezogen werden, der Doppel-J-Katheter wird nach 6-8 Wochen entfernt.

3 Statistik

Die deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Excel 2004, die explorativen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS in der Version 22.0 durchgeführt.

Anhand der epidemiologischen Daten erfolgte primär die Berechnung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Häufigkeiten und relative Häufigkeiten.

Die quantitativen Größen wurden auf Normalverteilung getestet und bei Abweichungen mit nicht-parametrischen Testverfahren überprüft. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Gruppe der Karzinompatienten wurde hierzu der Shapiro-Wilk-Test verwendet.

Die statistische Signifikanz der explorativen Untersuchungen wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fischer, dem zweiseitigen T-Test sowie dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde bei $< 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

4.1.1 Altersverteilung

Das Alter der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Nephrektomie und damit bei den Karzinompatienten zum Zeitpunkt der histologischen Diagnose erhoben.

Bei den Nichtkarzinompatienten lag das durchschnittliche Alter bei 62,1 Jahren, die Standardabweichung bei 9,4 Jahren, der jüngste Patient war 43,2 Jahre alt, der älteste 86,2 Jahre. Der Median belief sich auf 61,5 Jahre.

CA		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	Alter [Jahre]	38	62,1	9,4	43,2	86,2	56,9	61,5	68,3
ja	Alter [Jahre]	4	66,7	7,0	62,3	77,1	62,6	63,7	73,8

Tabelle 1: Altersverteilung des Kollektivs

Bei den Karzinompatienten lag das durchschnittliche Alter bei 66,7 Jahren, die Standardabweichung bei 7 Jahren, der jüngste Patient war 62,3 Jahre alt, der älteste 77,1 Jahre. Der Median lag bei 63,7 Jahren.

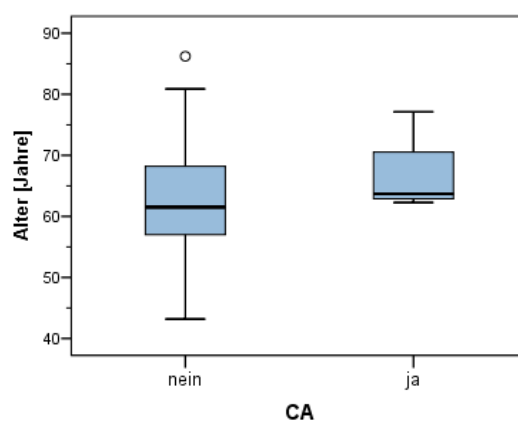


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung im Patientenkollektiv

4 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Altersverteilung des Kollektivs, Abbildung 3 liefert die graphische Darstellung. Hinsichtlich des Alters ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne CA nachweisbar (U-Test, $p=0,249$).

4.1.2 Geschlechterverteilung

Unter den 42 Patienten waren 23 Männer und 19 Frauen, 4 Männer davon zeigten ein Karzinom in den Zysten, das entspricht 9,52% der Stichprobe. Im exakten Test nach Fisher konnte zwar aufgrund der Fallzahl keine signifikante Abhängigkeit ($p=0,114$) von einer Karzinomerkrankung statistisch nachgewiesen werden, die Inzidenz der Karzinome in unserem Kollektiv bei ausschließlich männlichen Patienten lässt sich allerdings als auffällige Tendenz deuten.

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	w	Anzahl	19	0	19
		% innerhalb von CA	50,0%	0,0%	45,2%
	m	Anzahl	19	4	23
		% innerhalb von CA	50,0%	100,0%	54,8%
Gesamt	Anzahl		38	4	42
	% innerhalb von CA		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 2: Geschlechterverteilung des Kollektivs

4.1.3 Alter bei der Nephrektomie

Jeder Studienteilnehmer wurde im Beobachtungszeitraum aufgrund verschiedenster Indikationen nephrektomiert. Hierbei wurde in 30 Fällen eine gleichzeitige, bilaterale Nephrektomie vorgenommen, in 7 Fällen erfolgte eine nicht gleichzeitige bilaterale Nephrektomie und in nur 5 Fällen eine unilaterale Nephrektomie.

38 Patienten waren karzinomfrei, bei 4 Patienten konnte ein Karzinom nachgewiesen werden. Bei den Karzinompatienten wurden 3 Patienten gleichzeitig bilateral nephrektomiert, in einem Fall erfolgte die Nephrektomie bilateral nicht gleichzeitig.

CA		N	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei 1. Nephrektomie [Jahre]	nein	38,0	53,3	10,7
	ja	4,0	60,1	9,4
Alter bei 2. Nephrektomie [Jahre]	nein	38,0	52,3	10,2
	ja	4,0	60,5	9,2

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters bei erster und zweiter Nephrektomie in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten und der Karzinompatienten

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Nephrektomie lag in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten (n=38) bei 53,3 Jahren, die Standardabweichung bei 10,7 Jahren. In der Gruppe der Karzinompatienten (n=4) lag der Altersdurchschnitt bei 60,1 Jahren, die Standardabweichung bei 9,4 Jahren. Bei der zweiten Nephrektomie lag das durchschnittliche Alter in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten bei 52,3 Jahren, die Standardabweichung bei 10,2 Jahren. In der Karzinomgruppe (n=4) lag das durchschnittliche Alter bei 60,5 Jahren, die Standardabweichung bei 9,2 Jahren. Hinsichtlich der Altersverteilung bei der ersten und zweiten Nephrektomie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne CA (t-Test für unabhängige Stichproben, $p=0,226$ und $p=0,132$).

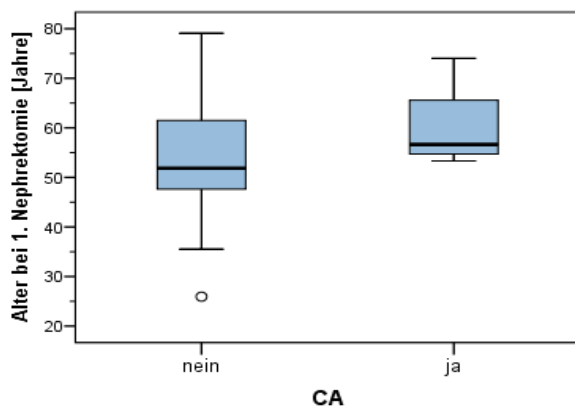


Abbildung 4: Alter bei 1. Nephrektomie

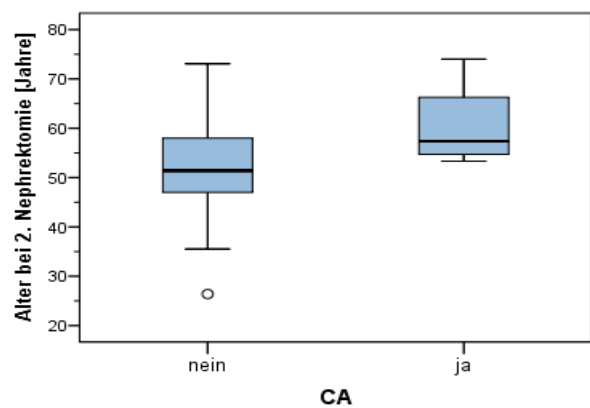


Abbildung 5: Alter bei 2. Nephrektomie

4.1.4 Dauer der Dialyse bis zur Nephrektomie

In der Gruppe der Nichtkarzinompatienten betrug die durchschnittliche Dialysedauer bis zur Nephrektomie 6 Jahre, die Standardabweichung lag bei 4,2 Jahren, die minimale Dauer unter einem Jahr, die maximale Dauer bei 14,4 Jahren, der Median bei 5,6 Jahren. In der Gruppe der Karzinompatienten lag die durchschnittliche Dialysedauer bei 8 Jahren, die Standardabweichung bei 3,1 Jahren, die geringste Zeitspanne bei 4,6 Jahren und die maximalste Zeitspanne bei 11,8 Jahren. In Bezug auf die Dauer der Dialyse bis zur Nephrektomie zeigt sich im t-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne CA ($p = 365$).

Obwohl statistisch kein aussagekräftiges Signifikanzniveau vorliegt, zeigt sich hier der Trend, dass eine längere Dialysedauer mit einem höherem Risiko der Ausbildung eines Karzinoms einhergeht.

4 Ergebnisse

CA		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	Dauer Dialyse- TX [Einheit]	23	9,4	19,5	0,3	97,5	1,8	6,7	8,3
	Dauer Dialyse- Nephrektomie [Einheit]	31	6,0	4,2	0,0	14,4	2,4	5,6	8,3
ja	Dauer Dialyse- TX [Einheit]	3	6,1	3,5	2,2	9,1	2,2	7,1	9,1
	Dauer Dialyse- Nephrektomie [Einheit]	4	8,0	3,1	4,6	11,8	5,1	7,9	11,1

Tabelle 4: Zusammenhang der Dialysedauer bis zur Nephrektomie in beiden Gruppen

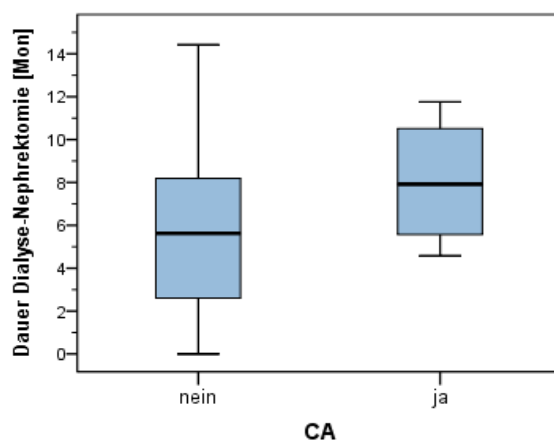


Abbildung 6: Dauer der Dialyse bis zur Nephrektomie

4.2. Rezidivierende Infekte als Nephrektomieindikation

Bei der ADPKD sind rezidivierende Infekte häufig, die in vielen Fällen Grund für eine Nephrektomie sind. In unserer Studie wurde bei 15 Patienten (39,5%), die aufgrund rezidivierender Infekte nephrektomiert wurden, in 2 Fällen Patienten die Ausbildung eines Karzinoms (50% der Karzinompatienten) gefunden. Im exakten Test nach Fischer konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p > 0,999$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Indikation Nephrektomie: Rezidivierende Infekte	nein	Anzahl	23	2	25
		% innerhalb von CA	60,5%	50,0%	59,5%
	ja	Anzahl	15	2	17
		% innerhalb von CA	39,5%	50,0%	40,5%
Gesamt	Anzahl		38	4	42
	% innerhalb von CA		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 5: Relative Häufigkeiten der aufgrund rezidivierender Infekte nephrektomierten Patienten

4.3 Begleiterkrankungen

4.3. 1 Diabetes mellitus

7 Patienten litten an einem Typ-II-Diabetes, hiervon waren 2 insulinpflichtig, 4 diätetisch eingestellt, in einem Fall war die Behandlungsform nicht bekannt. Die Dauer der diabetischen Stoffwechsellage war bei Studieneinschluss nicht bekannt. Bei 2 Patienten war nicht bekannt, ob sie an Diabetes erkrankt waren. Keiner der Karzinompatienten war an Diabetes mellitus erkrankt. Demzufolge konnte auch im exakten Fisher-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines Karzinoms in den nephrektomierten Zysten und einer diabetischen Stoffwechselerkrankung nachgewiesen werden ($p > 0,999$).

Anhand dieses Ergebnisses wurde auf eine weitere Testung zwischen Insulinpflicht und diätetischer Einstellung verzichtet.

4 Ergebnisse

Diabetes mellitus	nein	Anzahl	30	3	33
		% innerhalb von CA	81,1%	100,0%	82,5%
	ja	Anzahl	7	0	7
		% innerhalb von CA	18,9%	0,0%	17,5%
Gesamt		Anzahl	37	3	40
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 6: Relative Häufigkeiten der an Diabetes mellitus Erkrankten Patienten im Kollektiv

4.3.2 Arterieller Hypertonus

38 Patienten (90,5%) litten an einem behandlungsbedürftigen Hypertonus: 34 Patienten aus der Nichtkarzinomgruppe (89,5%) sowie alle 4 Karzinompatienten (100%).

4 Patienten waren ohne Medikation normotensiv (9,5%). Bezüglich der Genese der Hypertonie konnte keine genaue Differenzierung erfolgen, da alle Patienten bereits medikamentös vorbehandelt exploriert wurden und diesbezüglich nicht neu diagnostiziert wurden.

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Arterieller Bluthochdruck	nein	Anzahl	4	0	4
		% innerhalb von CA	10,5%	0,0%	9,5%
	ja	Anzahl	34	4	38
		% innerhalb von CA	89,5%	100,0%	90,5%
Gesamt		Anzahl	38	4	42
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: Relative Häufigkeiten der an arteriellem Bluthochdruck leidenden Patienten im Kollektiv

Im exakten Test nach Fisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem arteriellen Hypertonus als Grunderkrankung und einer Karzinomentstehung nachgewiesen werden ($p > 0,999$).

4.3.3 Koronare Herzkrankheit

Insgesamt waren 15 Patienten (36,6%) an einer KHK erkrankt. 1 Patient (33,3%) entstammte der Karzinomgruppe. 24 Patienten (63,2%) aus der Nichtkarzinomgruppe und 2 Patienten (66,7%) aus der Karzinomgruppe waren nicht von einer KHK betroffen.

Im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der koronaren Herzkrankheit und dem Auftreten eines Karzinoms konnte im exakten Test nach Fisher keine signifikante Abhängigkeit nachgewiesen werden ($p > 0,999$).

			CA		
			nein	ja	Gesamt
KHK	nein	Anzahl	24	2	26
		% innerhalb von CA	63,2%	66,7%	63,4%
	ja	Anzahl	14	1	15
		% innerhalb von CA	36,8%	33,3%	36,6%
Gesamt		Anzahl	38	3	41
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Relative Häufigkeiten der an KHK erkrankten Patienten im Kollektiv

4.3.4 Vitien

In Bezug auf das Vorhandensein von Klappenvitien zeigte sich die Stichprobe in 4 Fällen, die aus der Nichtkarzinomgruppe stammten, (10,5%), positiv.

34 Patienten aus der Nichtkarzinomgruppe waren nicht von Klappenvitien betroffen (89,5%). Aus der Gruppe der Karzinompatienten war kein Patient betroffen. Bezüglich der speziellen Klappenpathologie erfolgte keine nähere Spezifizierung, es erfolgte lediglich die Kategorisierung nach Vorhandensein.

Im exakten Test nach Fisher konnte bezüglich einem Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Klappenvitien und einer möglichen Karzinogenese kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p > 0,999$).

		CA		Gesamt	
		nein	ja		
Vitien	nein	Anzahl	34	4	38
		% innerhalb von CA	89,5%	100,0%	90,5%
	ja	Anzahl	4	0	4
		% innerhalb von CA	10,5%	0,0%	9,5%
Gesamt	Anzahl	38	4	42	
	% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 9: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Klappenvitien bei ADPKD-Patienten im Kollektiv

4.3.5 Anämie

Im Rahmen der renalen Erkrankung zeigen sich bei den Patienten häufig anämische Laborkonstellationen mit Absinken des Hämoglobinwertes. Der Normwert des Hämoglobin ist abhängig vom jeweiligen Labor, in unserer Stichprobe liegt der Normwert bei 14-18mg/dl bei Männern, für Frauen 12-16mg/dl. Als Abweichung wurde eine signifikante Erniedrigung vom Normwert definiert.

Insgesamt waren 22 Patienten (52,4%) anäm, hiervon waren 2 Patienten (50%) aus der Karzinomgruppe, wohingegen 20 Patienten (47,6%) nicht anäm waren. Von diesen waren ebenfalls 2 Patienten (50%) aus der Karzinomgruppe.

Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte der gemessenen Hämoglobinwerte von Listung bis 6 Monate nach Nephrektomie.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
HB bei Listung	28	12,0	1,3	9,1	14,6	11,2	12,0	12,9
HB vor OP	41	13,3	1,8	8,7	17,6	11,9	13,3	14,4
HB nach OP	41	10,8	2,1	6,8	15,0	9,6	10,6	12,2
HB nach 3 Monaten	35	12,2	1,9	9,0	17,4	10,6	12,0	13,6
HB nach 6 Monaten	32	12,1	1,6	8,9	15,1	10,8	12,5	13,4

Tabelle 10: Mittelwerte der gemessenen Hämoglobinwerte von der Listung bis 6 Monate nach Nephrektomie

4 Ergebnisse

Alle Werte, sowohl in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten als auch der Karzinompatienten lagen im Schnitt immer über mindestens 10mg/dl.

Bezüglich einer Anämie sowie einem Zusammenhang einer möglichen Karzinogenese in den Nierenzysten ergab sich anhand des exakten Fisher-Tests keine signifikante Abhängigkeit ($p > 0,999$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Anämie	nein	Anzahl	18	2	20
		% innerhalb von CA	47,4%	50,0%	47,6%
	ja	Anzahl	20	2	22
		% innerhalb von CA	52,6%	50,0%	52,4%
Gesamt	Anzahl		38	4	42
	% innerhalb von CA		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: Relative Häufigkeiten der anämischen Patienten im Kollektiv

4.3.6 Leberzysten

Bei der ADPKD treten häufig auch Zysten in anderen Organen auf, Leberzysten werden hierbei sehr häufig beschrieben. In unserer Studie wiesen 23 Patienten Zysten in der Leber auf (56,1%), davon hatten 2 Patienten aus der Karzinomgruppe (66,7%) Leberzysten. 18 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung ohne Leberzysten (43,9%), davon 1 Patient aus der Karzinomgruppe (33,3%). In einem Fall war bezüglich dem Vorhandensein von Leberzysten keine Aussage möglich. Im exakten Test nach Fisher konnte zwischen dem Vorhandensein von Leberzysten und einem möglichen CA kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden ($p > 0,999$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Leberzysten	nein	Anzahl	17	1	18
		% innerhalb von CA	44,7%	33,3%	43,9%
	ja	Anzahl	21	2	23
		% innerhalb von CA	55,3%	66,7%	56,1%
Gesamt		Anzahl	38	3	41
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 12: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Leberzysten im Kollektiv

4.3.7 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

34 Patienten (81%) waren im Rahmen der Dialysetherapie und der terminalen Niereninsuffizienz am sekundären Hyperparathyreoidismus erkrankt. Hiervon waren 33 Patienten (86,8%) aus der Gruppe der Nichtkarzinompatienten, 1 Patient (25%) befand sich in der Gruppe der Karzinompatienten. Nur 5 Patienten (13,2%) aus der Nichtkarzinomgruppe und 3 Patienten (75%) aus der Karzinomgruppe waren nicht vom sekundären Hyperparathyreoidismus betroffen. Im exakten Test nach Fisher konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen der möglichen Entstehung eines Karzinoms sowie dem sekundären Hyperparathyreoidismus nachgewiesen werden ($p=0,018$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Sekundärer HPT	nein	Anzahl	5	3	8
		% innerhalb von CA	13,2%	75,0%	19,0%
	ja	Anzahl	33	1	34
		% innerhalb von CA	86,8%	25,0%	81,0%
Gesamt		Anzahl	38	4	42
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 13: Relative Häufigkeiten der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Kollektiv

4.3.8 Gastrointestinale Vorerkrankungen

Bezüglich gastrointestinaler Vorerkrankungen waren 15 Patienten (35,7%) vorbelastet. 12 Patienten (31,6%) stammten aus der Nichtkarzinomgruppe und 3 Patienten (75%) aus der Karzinomgruppe. 27 Patienten (64,3%) waren bezüglich der gastrointestinalen Anamnese nicht vorbelastet. Hiervon waren 26 Patienten (68,4%) aus der Nichtkarzinomgruppe und 1 Patient (25%) aus der Karzinomgruppe.

Im exakten Test nach Fisher konnte zwischen einer gastrointestinalen Vorerkrankung und einer möglichen Entstehung eines CA kein signifikanter Zusammenhang gesehen werden ($p=0,122$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Gastrointestinale Vorerkrankungen	nein	Anzahl	26	1	27
		% innerhalb von CA	68,4%	25,0%	64,3%
	ja	Anzahl	12	3	15
		% innerhalb von CA	31,6%	75,0%	35,7%
Gesamt		Anzahl	38	4	42
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Relative Häufigkeiten des Vorkommens gastrointestinaler Vorerkrankungen im Kollektiv

4.3.9 Vaskuläre Vorerkrankungen und Arteriosklerose

37 Patienten (88,1%) waren bezüglich vaskulärer Vorerkrankungen nicht betroffen. Hiervon entfielen 34 Patienten (89,5%) auf die Nichtkarzinomgruppe und 3 Patienten (75%) auf die Karzinomgruppe. Als vaskuläre Vorerkrankung wurden rheumatische vaskuläre Erkrankungen gewertet sowie die pAVK. Die Arteriosklerose wurde nicht in diese Gruppe einbezogen, sondern als eigener Punkt untersucht. Nur 5 Patienten (11,9%) waren vaskulär vorbelastet, hiervon war 1 Patient (25%) aus der Karzinomgruppe, die anderen 4 Patienten (10,5%) befanden sich in der Nichtkarzinomgruppe.

4 Ergebnisse

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Vaskuläre Vorerkrankungen	nein	Anzahl	34	3	37
		% innerhalb von CA	89,5%	75,0%	88,1%
	ja	Anzahl	4	1	5
		% innerhalb von CA	10,5%	25,0%	11,9%
Gesamt		Anzahl	38	4	42
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 15: Relative Häufigkeiten des Vorkommens vaskulärer Erkrankungen im Kollektiv

Beim untersuchten Merkmal der Arteriosklerose waren nur 5 Patienten (14,7%) aus der Gruppe der Nichtkarzinompatienten betroffen, 29 Patienten (85,3%) aus der Gruppe der Nichtkarzinompatienten und alle 4 Patienten der Karzinomgruppe (100%) zeigten keine arteriosklerotischen Veränderungen. Im exakten Test nach Fisher konnte weder bei den vaskulären Vorerkrankungen noch bei der Arteriosklerose ein signifikanter Zusammenhang erhoben werden, der für eine mögliche Karzinogenese durch beide Faktoren spricht ($p=0,41$ und $p>0,999$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Arteriosklerose	nein	Anzahl	29	4	33
		% innerhalb von CA	85,3%	100,0%	86,8%
	ja	Anzahl	5	0	5
		% innerhalb von CA	14,7%	0,0%	13,2%
Gesamt		Anzahl	34	4	38
		% innerhalb von CA	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 16: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Arteriosklerose im Kollektiv

4.3.10 Vorherige Tumorerkrankungen

33 Patienten (78,6%) waren zum Zeitpunkt der Zystennephrektomie bezüglich einer vorherigen Tumorerkrankung unauffällig. 9 Patienten (21,4%) waren bereits an einem anderen Karzinom erkrankt und kurativ behandelt worden.

Von diesen 9 Patienten entfielen 3 Patienten (75%) auf die Gruppe der Karzinompatienten und dementsprechend 6 Patienten (15,8%) auf die Gruppe der Nichtkarzinompatienten.

Die Karzinompatienten waren an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase, einem Schilddrüsenkarzinom sowie einem hypernephroiden Nierenzellkarzinom erkrankt.

Der Patient mit dem Nierenzelltumor wurde bereits zwei Jahre zuvor aufgrund des Nierenzellkarzinoms unilateral nephrektomiert. (Dieser Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen).

Die 6 Patienten aus der Nicht-Karzinom-Gruppe waren an einem Mamma-CA, einem Blasen-CA, in 2 Fällen an einem Prostata-CA, einem Nasenbasaliom sowie einer monoklonalen Gammopathie zuvor erkrankt und kurativ behandelt worden.

Im exakten Test nach Fisher konnte bezüglich der Tumoranamnese und dem Auftreten eines Karzinoms in den nephrektomierten Nierenzysten kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,158$).

			CA		Gesamt
			nein	ja	
Vorherige Tumorerkrankungen	nein	Anzahl	32	1	33
		% innerhalb von CA	84,2%	25,0%	78,6%
	ja	Anzahl	6	3	9
		% innerhalb von CA	15,8%	75,0%	21,4%
Gesamt	Anzahl		38	4	42
	% innerhalb von CA		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17: Relative Häufigkeiten bzgl. vorheriger Tumorerkrankungen bei Patienten im Kollektiv

4.3.11 Schilddrüsenvorerkrankungen

36 Patienten (85,7%) waren nicht an der Schilddrüse vorerkrankt. Hiervon waren 33 Patienten (86,8%) aus der Gruppe der Nichtkarzinompatienten und 3 Patienten (75%) aus der Gruppe der Karzinompatienten.

6 Patienten (14,3%) litten an einer Schilddrüsenerkrankung, hiervon war ein Patient (25%) aus der Karzinomgruppe, 5 Patienten (13,2%) aus der Nichtkarzinomgruppe. Die Patienten waren hierbei überwiegend an einer Schilddrüsenunterfunktion im Rahmen einer Struma multinodosa erkrankt und wurden hormonell substituiert. Im exakten Test nach Fisher konnte hierbei kein signifikanter Zusammenhang gesehen werden ($p=0,474$).

		CA		Gesamt
		nein	ja	
Schilddrüsenvorerkrankungen	nein	Anzahl 33	3	36
		% innerhalb von CA 86,8%	75,0%	85,7%
	ja	Anzahl 5	1	6
		% innerhalb von CA 13,2%	25,0%	14,3%
Gesamt		Anzahl 38	4	42
		% innerhalb von CA 100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Schilddrüsenerkrankungen im Kollektiv

4.4 Volumen und Gewicht der nephrektomierten Nieren

In beiden Gruppen wurde anhand der Pathologieberichte statistische Größen bezüglich Volumen und Gewicht der Nieren berechnet, insofern die Daten verfügbar waren.

Tabelle 22 zeigt die Übersicht der berechneten Parameter. Bei beidseitiger Nephrektomie wurden beide Präparate analysiert, bei einseitiger Nephrektomie dementsprechend nur das Präparat aus der in die Studie eingeschlossenen Nephrektomie.

Hinsichtlich der Größe und des Volumens der entnommenen Nieren zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied bezüglich einer möglichen Karzinogenese ($p=0,528$ Volumen Niere 1, $p=0,095$ Volumen Niere 2, $p=0,350$ Gewicht Niere 1, $p=0,151$ Gewicht Niere 2).

4 Ergebnisse

CA		N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	Volumen Niere 1 [cm ³]	36	1646,04	1105,29	25,00	5100,00	884,38	1462,50	2270,13
	Volumen Niere 2 [cm ³]	25	2412,83	2880,02	150,00	15000,00	829,00	1960,00	2992,50
	Gewicht Niere 1 [g]	26	1610,19	1171,09	100,00	4800,00	787,50	1377,50	2166,25
	Gewicht Niere 2 [g]	22	1780,23	1348,58	145,00	6300,00	857,50	1675,00	2137,50
ja	Volumen Niere 1 [cm ³]	4	1264,50	444,33	765,00	1774,50	837,75	1259,25	1696,50
	Volumen Niere 2 [cm ³]	4	873,25	526,23	288,00	1512,00	378,00	846,50	1395,25
	Gewicht Niere 1 [g]	3	983,33	270,25	780,00	1290,00	780,00	880,00	1290,00
	Gewicht Niere 2 [g]	3	893,33	447,36	500,00	1380,00	500,00	800,00	1380,00

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen der ADPKD und der Karzinogenese bzgl. Gewicht und Volumen

4.5 Einfluss der Nephrektomie auf das Blutdruckverhalten

Von besonderem Interesse der Arbeit war das Blutdruckverhalten der Patienten, vor allem nach der Nephrektomie der betroffenen Niere. Hierzu wurde das Blutdruckverhalten bei Listung bzw. Aufnahme der Patienten im Transplantationszentrum dokumentiert, ebenso im weiteren Verlauf am Tag vor der Operation sowie an den postoperativen Tagen und 3 und 6 Monate nach Nephrektomie, soweit die Daten verfügbar waren. Bei auffälligen Blutdruckwerten nach Nephrektomie wurden die behandelnden/nachsorgenden Zentren erneut kontaktiert und genaue Umstände erfragt und analysiert.

In unserer Stichprobe befanden sich 19 Patienten, die nierentransplantiert waren, bevor die betroffenen zystisch deformierten Nieren entfernt wurden. Hierbei wurde in den Berechnungen die Werte einerseits mit den zuvor transplantierten Patienten und andererseits zum besseren Vergleich ohne die zuvor transplantierten Patienten berechnet.

4 Ergebnisse

In Tabelle 19 und 20 sind die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte inklusive der zuvor transplantierten Patienten dargestellt. Hierbei lag der Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei Listung bei 141,36mmHg, diastolisch bei 81,59mmHg, der Median bei 140mmHG systolisch und 80mmHg diastolisch. Die Standardabweichung betrug hierbei systolisch 15,8mmHg, diastolisch 7,98mmHg.

Während des stationären Aufenthaltes zeigten sich nur geringfügige Änderungen der Blutdruckwerte, ebenfalls in der Betrachtung nach 3 und 6 Monaten, wo sich geringere Blutdruckwerte als noch zuvor bei Listung feststellen ließen. Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks nach 3 und 6 Monaten betrug 133,31mmHg und 131mmHg, diastolisch lag er bei 78,08mmHg und 75,11mmHg. Der Median lag systolisch bei jeweils 130mmHg, diastolisch jeweils bei 80mmHg. Die Standardabweichung lag systolisch bei 15,27 und 17,11 nach 3 und 6 Monaten.

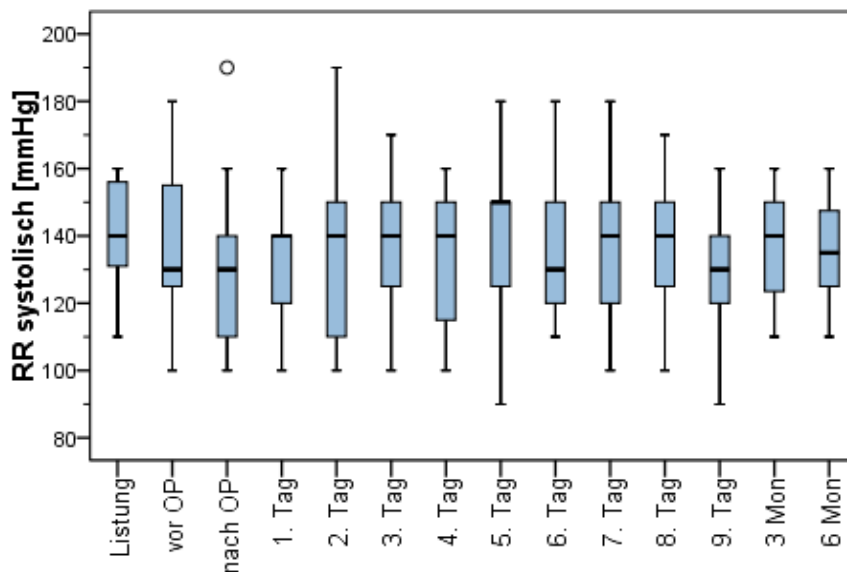


Abbildung 7: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten

4 Ergebnisse

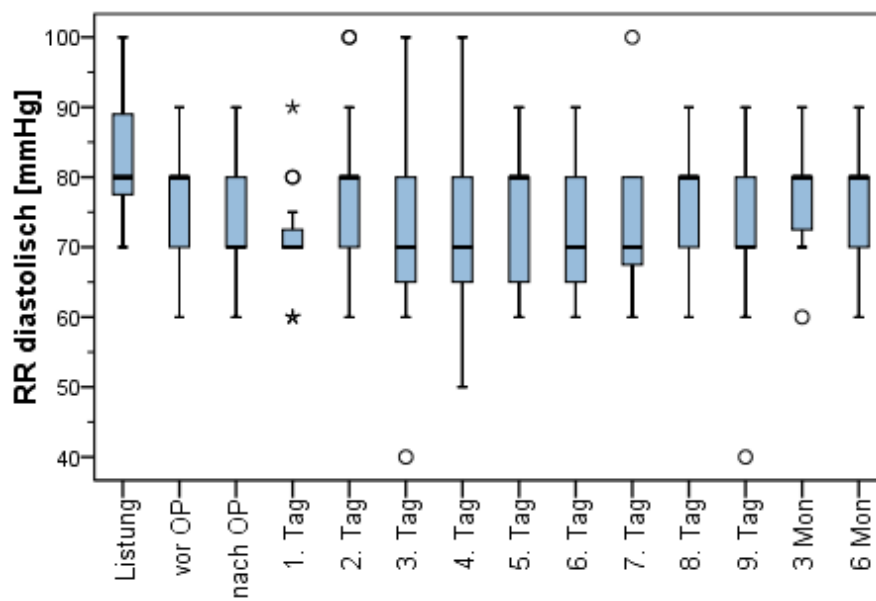


Abbildung 8: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten

Tabelle 21 und 22 zeigen die Blutdruckwerte von den Patienten, die nicht transplantiert wurden und ausschließlich zystennephrektomiert wurden.

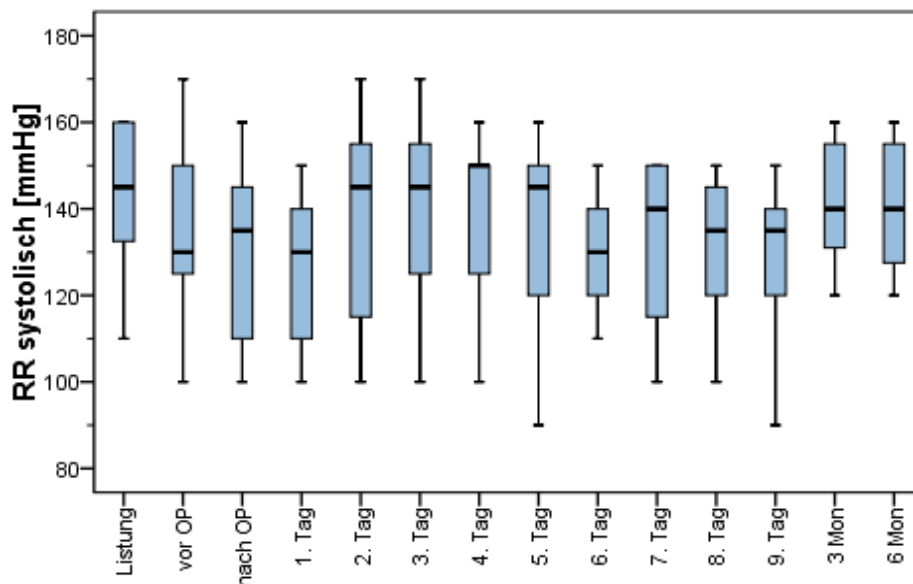


Abbildung 9: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte Patienten

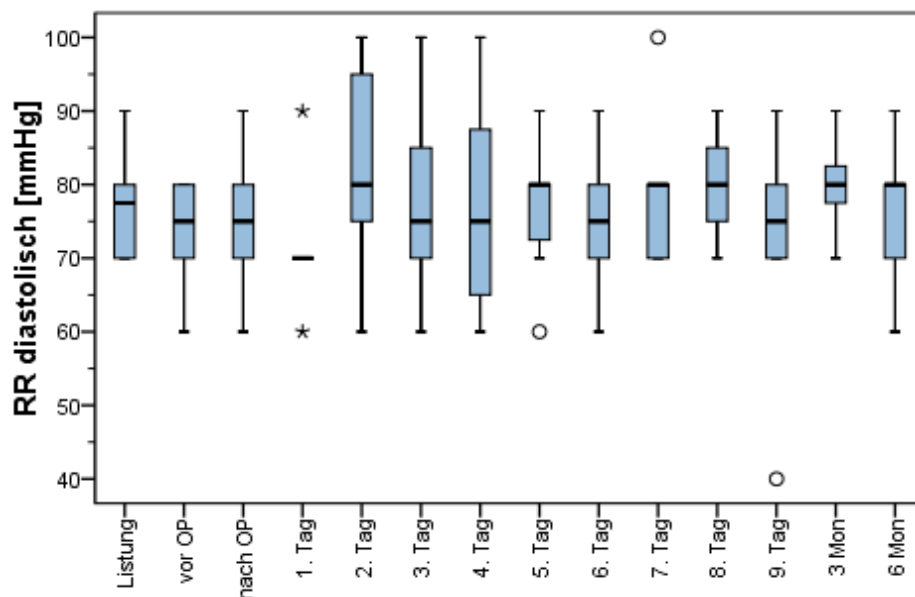


Abbildung 10: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte Patienten

Bei den Wertberechnungen ohne die transplantierten Patienten lag der Mittelwert des systolischen Blutdrucks bei Listung bei 143mmHg, diastolisch bei 77,25mmHg, der Median bei 140mmHG systolisch und 80mmHg diastolisch. Die Standardabweichung betrug hierbei systolisch 17,31 und 6,31diastolisch.

In der Betrachtung nach 3 Monaten zeigte sich systolisch eine Mittelwert von 133,33mmHg und 133,19 mmHg nach 6 Monaten, diastolisch lag der Mittelwert nach 3 Monaten bei 79,27mmHg und nach 6 Monaten bei 76,13 mmHg. Der Median lag systolisch nach 3 Monaten bei 130mmHg, nach 6 Monaten bei 132,5mmHg, diastolisch bei jeweils 80mmHg nach 3 und 6 Monaten.

Im Vergleich der beiden Darstellungen mit und ohne transplantierte Patienten zeigten sich nach 3 und 6 Monaten bzgl. Mittelwert und Median keine Unterschiede. Betrachtet man die Blutdruckwerte in den Tagen direkt nach der OP zeigen sich weniger systolische Entgleisungen nach oben als in der Gruppe der zuvor Transplantierten. In der Gruppe der nicht zuvor Transplantierten bewegten sich die meisten systolischen Werte im Bereich des unteren Quantils unterhalb des Medians von 140mmHg.

Auch hinsichtlich der diastolischen Werte zeigte sich in beiden Gruppen keine eklatanten

Entgleisungen oder dauerhafte Erhöhungen.

Bei 5 Patienten wurde in der Nachbefragung der Zentren nach hypotensiven Krisen im ersten halben Jahr eine positive Rückmeldung gegeben, so dass eine fokuserorientierte Nachbefragung stattfand. Von besonderem Interesse war hier das Vorkommen einer hypotensiven Krise, die ärztlich in Erscheinung getreten ist oder den Patienten zur ärztlichen Konsultation geführt hat bzw. dauerhaft therapiert werden musste. 1 Patientin erlitt eine hypotensive Krise, die medikamentös dauerhaft eingestellt werden musste über einen Zeitraum von wenigen Monaten. 4 weitere Patienten mussten ebenfalls über einen längeren Zeitraum antihypotensiv behandelt werden.

4.6 Perioperative Komplikationen

Um das Risiko einer Nephrektomie abschätzen zu können, wurden die perioperativen Verläufe nach den Nephrektomien in Bezug auf Komplikationen, die unmittelbar mit der Operation der Nephrektomie in Verbindung gebracht wurden, beobachtet.

Die durchschnittliche OP-Zeit, als arithmetisches Mittel berechnet, betrug insgesamt 126,12 Minuten, der Median insgesamt betrachtet 125,6 Minuten, in der Gruppe der CA-Patienten 117,5 Minuten, in der Gruppe der Nicht-CA-Patienten 126,48 Minuten.

Die Standardabweichung betrug insgesamt 42,55 Minuten, in der Gruppe der CA-Patienten 25 Minuten und in der Gruppe der Nicht-CA-Patienten 44,18 Minuten.

In zwei Fällen mussten jeweils 2 Erythrozytenkonzentrate infundiert werden, eine operative Revision erfolgte dabei nicht.

Postoperativ kam es zu 3 Nachblutungen in der Nicht-CA-Gruppe, welche operativ revidiert wurden. In einem Fall kam es in der Karzinomgruppe aufgrund einer Sepsis der Zystennieren zu einer notfallmäßigen Nephrektomie und einer Gerinnungsstörung im Rahmen der Sepsis mit konsekutiver Revision im Rahmen des septischen Geschehens.

Zu Wundheilungsstörungen kam es in keinem Fall, ebenso nicht zu einem intraabdominellen Abszess oder einem Harnwegsinfekt.

In 4 Fällen zeigte sich postoperativ ein Subileus in der Nicht-CA-Patientengruppe, der konservativ behandelt werden konnte.

4 Ergebnisse

In nur einem Fall kam es postoperativ zu einem Todesfall. Eine 57-jährige Patientin wurde zur beidseitigen Nephrektomie vor Nierentransplantation stationär aufgenommen. Zwei Tage nach Nephrektomie wurde sie unter dem Bild eines akuten Abdomens katecholaminpflichtig bei Verdacht auf Darmischämie diagnostisch laparotomiert. Es erfolgte hierbei nach Bestätigung der Diagnose eine subtotale Colektomie mit Anlage eines terminalen Ileostomas. Im weiteren Verlauf konnte die Patientin unter laufender Dialysebehandlung nach mehreren Monaten wieder auf Gangebene und einem Stockwerk mobilisiert werden, woraufhin die Indikation zur Rückverlagerung des Ileostomas gestellt wurde. Hierbei kam es am 5. postoperativen Tage erneut zu einer Revision bei großem abdomineller Hämatombildung im Rahmen einer diffusen Blutung aus dem Retroperitoneum mit konsekutivem Multiorganversagen, eine Stoma-Versorgung war bei maximalem Kurzdarmsyndrom nicht mehr möglich. Zwar erholte sich die Patientin auch von diesem Eingriff, im weiteren folgten aber mehrere Katheterinfekte, im Rahmen dessen sich bei bestehender infauster Prognose zu einem konservativen palliativen Vorgehen entschieden wurde.

5 Diskussion

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung ist die weltweit am häufigsten zum Tode führende Erbkrankheit. Hierbei kommt es in der mittleren Lebensdekade aufgrund des voranschreitenden Zystenwachstums zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit einhergehender Dialysepflicht und damit zu Einbußen der Lebensqualität, vor allem, wenn eine nachfolgende Nierentransplantation nicht erfolgen kann.

Das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms bei der ADPKD wird in der Fachwelt immer wieder berichtet, letztendlich geklärt ist der Mechanismus aufgrund multipler Einflussfaktoren aber bisher nicht.

Ferner stellt eine frühe Manifestation einer Hypertension einen für den weiteren Verlauf der Erkrankung prognostisch ungünstigen Faktor dar, dessen frühzeitiges Erkennen und Behandlung den Progress der Erkrankung verzögern kann.

In dieser Arbeit sollte versucht werden, die näheren Umstände der Karzinogenese zu beleuchten und in einer explorativen, retrospektiven Analyse mögliche Risikofaktoren zu detektieren.

Darüber hinaus sollte eine Untersuchung und Beschreibung der Blutdruckwerte erfolgen, um zu zeigen, welchen Einfluss eine Nephrektomie auf den Blutdruck ausübt.

Unsere Studie basiert auf dem Kollektiv von 42 Patienten aus dem Klinikum Rechts der Isar, bei denen im Zeitraum von 2001-2009 eine Nephrektomie aufgrund einer Komplikation im Krankheitsverlauf durchgeführt werden musste.

Hierzu wurden die vorhandenen Daten der nephrektomierten Patienten im Rahmen von Archivrecherchen sowie durch Befragung der weiter behandelnden Ärzte und Zentren erhoben. Dadurch, dass die Patienten nur zu den operativen Eingriffen in die Klinik eingewiesen werden und normalerweise durch den Hausarzt oder Nephrologen betreut werden, mussten viele Daten nachevaluert werden. Dies geschah einerseits durch einen standardisierten Fragebogen, andererseits durch telefonische Abfragen.

Die operativen Eingriffe erfolgten jeweils durch das selbe Team an Oberärzten nach einem standardisierten Verfahren, ebenso wie die postoperativen Prozeduren, so dass die Fehlerrate durch mangelnde Erfahrung seitens des Operateurs als minimiert angesehen werden kann. Alle operierenden Ärzte besaßen Facharztstatus und verfügten über

ausreichende Erfahrung in der Transplantationschirurgie.

Ein Nachteil dieser retrospektiven Analyse ist, dass lediglich 42 Patienten im Untersuchungszeitraum einer Nephrektomie wegen ADPKD unterzogen wurden und somit eine relativ kleine Stichprobe vorliegt.

Als Einschlusskriterien zählten das Vorliegen der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung sowie hierbei vorhandenes ausreichendes Datenmaterial.

Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl sind definitive signifikante Aussagen nur bedingt möglich, lediglich Tendenzen von richtungsweisendem Charakter lassen sich aus den Erkenntnissen ableiten.

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, gibt es über das Auftreten von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD in der Literatur nur sehr spärliche Literaturangaben. Es existieren hierbei nur wenige Studien und einzelne Fallberichte.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen bei an ADPKD erkrankten Patienten und der ADPKD als Ursache an sich konnte bislang wissenschaftlich nicht nachgewiesen werden. Es fehlt sowohl an klinischen, epidemiologischen als auch an molekularbiologischen Daten, um zu zeigen, dass ADPKD-Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms haben⁹.

Keith und Torres postulierten 1994¹⁰⁸, dass die Inzidenz des NCC bei der ADPKD nicht höher sei als bei der normalen Bevölkerung, betonten aber doch einige Unterschiede bezüglich der Merkmalspräsentation. Hierunter zählten sie unter anderem ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung von im Schnitt 45 Jahren im Vergleich zu 61 Jahren unter der normalen Bevölkerung, ein erhöhtes Vorkommen von Fieber als klinisches Symptom mit einer Häufigkeit von 32% im Vergleich zu 7%, ferner zeigten sich die Karzinome gleichzeitig bilateral mit 12% gegenüber 1-5%, multizentrisch (28% gegenüber 6%) und histologisch vom sarcomatösen Typ (33% gegenüber 1-5%) als die Ausprägungen der Normalbevölkerung¹⁰⁸.

Die Rolle der ADPKD als möglicher Risikofaktor wird dennoch kontrovers diskutiert^{109,110}. Einige Autoren berichten über eine erhöhte Inzidenzrate an Nierenzellkarzinomen und befürworten daher die These, dass die ADPKD ein Risikofaktor für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen sei, andere wiederum betonen die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Karzinominzidenz aufgrund der terminalen Niereninsuffizienz und der

Dialysebehandlung¹¹¹.

Hajj et al.¹¹² postulierten erstmals 2009 eine erhöhte Prävalenzrate an NCC-Patienten mit ADPKD zwischen 8,3% in ihrem Patientenkollektiv, welches auf 12% nach einem Jahr Dialysebehandlung oder Nierentransplantation anstieg. Ebenso konnten Cheung et al. eine erhöhte Prävalenzrate bei Nierentransplantierten mit ADPKD zeigen¹¹³ und schlossen sich der Meinung von Hajj¹¹² an. Hajj¹¹² betont aber auch die Schwierigkeit und Herausforderung in der Diagnostik des NCC bei der ADPKD. Oftmals gelingt der Nachweis eines Karzinoms erst nach Nephrektomie, eine vorangehende Diagnostik und ein geeignetes Screeningverfahren im Vorfeld zum Ausschluss einer bösartigen Neoplasie stellt sich aufgrund des veränderten Nierengewebes durch die Zystenbildung und der Verdrängung des normalen Gewebe in der bildgebenden Diagnostik als schwierig dar und ist somit kein sensitives Diagnostikkriterium⁹. Lang und Davis¹¹⁴ berichten zwar über eine mögliche Strategie in der CT-Diagnostik, wonach Gewebe anhand unterschiedlicher Werte von Hounsfield-Einheiten differenziert werden kann, dennoch bleibt es eine Herausforderung, kleinere Tumore im Zystengewebe zu detektieren. Zusätzlich erschwerend in der expliziten Analyse der begünstigenden Faktoren zeigen sich begleitende Risikofaktoren, die bei der ADPKD zusätzlich in die mögliche Kanzerogenese mit einfließen.

In dieser Studie wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen Nephrektomie erhoben und damit zum Zeitpunkt einer invasiven, behandlungsbedürftigen Komplikation in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten und zum Zeitpunkt der histologischen Erstdiagnose der Karzinompatienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Nephrektomie lag in der Nichtkarzinomgruppe bei $62,08 \pm 9,39$ Jahren. Das durchschnittliche Alter der Karzinompatienten lag bei $66,69 \pm 6,98$ Jahren.

In Hajj's¹¹² Studie wurden 79 Patienten mit ADPKD auf das Auftreten von Nierenzellkarzinomen untersucht, hierbei wurden 89 Nephrektomien unternommen.

Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 50,4 Jahre mit einer Spannweite zwischen 32 und 69 Jahren. In 11 Fällen der 89 nephrektomierten Nieren zeigte sich ein Karzinom, dies entspricht 9,79% und ist damit ähnlich vergleichbar mit unseren Daten.

Somit lag das mittlere Alter in unserer Studie bei den Karzinompatienten deutlich höher als bei Hajj¹¹². Die aktuelle Statistik des Robert-Koch-Institutes weist bei Männern ein mittleres

5 Diskussion

Erkrankungsalter von 68 Jahren und bei Frauen von 71 Jahren auf¹¹⁵. Dies entspricht in etwa auch dem durchschnittlichen Alter der Patienten in der vorliegenden Studie.

Hajj¹¹² führt als mittleres Alter der Normalbevölkerung bei Erkrankung 62 Jahre an^{116,112} und führt als Begründung eine mögliche steigende Prädisposition für Nierenzellkarzinome bei der ADPKD an oder führt dies alternativ auf eine frühe radiologische Diagnosestellung im Rahmen anderer diagnostischer Maßnahmen zurück. Die Gründe für die Nephrektomien in beiden Studien waren gleich. Hierzu zählten Schmerzen, prolongierte Infekte, abnormales Größenwachstum oder Tumorverdacht.

Die Geschlechterverteilung in Hajj's¹¹² Studie wies 42 Männer und 37 Frauen auf, im Vergleich zu unserer Studie mit 23 Männern und 19 Frauen zeigt dies eine gleiche Verteilung. Über die genaue Geschlechterverteilung der Karzinomerkranken gibt Hajj¹¹² keine Auskunft, in unserer Studie waren die 4 betroffenen Karzinompatienten männlichen Geschlechts. Obwohl zwar die Erkrankungsrate bei Männern doppelt so hoch ist, wie die bei Frauen¹¹⁵ zeigt sich hierbei keine Signifikanz für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Lane et al¹⁰⁹ berichten darüber, dass die aktuelle Literatur einen Trend verzeichnet, wonach Nierenzellkarzinome bei der ADPKD in jüngeren Jahren auftritt. Im Gegensatz zu den Daten von Hajj und Lane sprechen die Zahlen der vorliegenden Studie dafür, dass das Alter der ADPKD-Patienten kein prädisponierender Faktor ist.

Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt sich in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Krebsentstehung.

Das Endstadium der ADPKD ist die terminale Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, da die Transplantation in den meisten Fällen aufgrund der langen Wartezeit nicht sofort bei Notwendigkeit durchführbar ist.

Die Nierenersatztherapie wird kontrovers in Bezug auf einen möglichen Einfluss gesehen. Ishikawa⁵ berichtete bereits 1980 nach Beginn einer Dialysebehandlung über ein vermehrtes Zystenwachstum bei Patienten, die nicht an der ADPKD erkrankt waren und propagierte damit einen möglichen Auslöser für das Zystenwachstum.

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich bezüglich der Dauer der Dialyse bis zur

5 Diskussion

Nephrektomie und der Transplantation kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Entstehung eines Karzinoms in den Zystennieren.

Jilg et al.⁹ sahen in ihrer Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Prävalenz eines Nierenzellkarzinoms bei der ADPKD bei der Betrachtung von ADPKD-Patienten mit und ohne Dialysebehandlung. Hajj¹¹² dagegen beschreibt in seiner Studie einen dramatischen Anstieg der Prävalenz von Nierenzellkarzinomen nach Beginn der Dialysebehandlung und sieht darin einen möglichen Risikofaktor. Ishikawa`s⁵ Ergebnisse beziehen sich hierbei ausschließlich auf Patienten, die eine terminale Niereninsuffizienz im Rahmen anderer renaler Erkrankungen als der ADPKD erlitten und durch die Dialysebehandlung zystische Deformationen zeigten. Ob dies aber im selben Sinne bei der ADPKD übertragbar ist, bleibt äußerst spekulativ und nicht vergleichbar, da das Nierenparenchym bei der ADPKD bereits im Vorfeld der terminalen Niereninsuffizienz zystisch deformiert ist.

Unterstellt man Ishikawa`s⁵ Annahme des durch die Dialyse induzierten Zystenwachstums, so müsste sich auch bei der ADPKD eine deutliche Vergrößerung der bereits bestehenden Zysten bzw. ein rapider Progress der Zysten zeigen. Letzteres wird in der Literatur aber nicht beschrieben bzw. ist nur schwer zu differenzieren, da sich das Parenchym bei der ADPKD durch die zystischen Deformationen radiologisch nur schwer beurteilen lässt. Somit könnten die Ergebnisse von Jilg et al.⁹ und unserer Studie die Annahme stützen, dass sich eine längere Dialysebehandlung bei der ADPKD nicht zusätzlich negativ auswirkt.

Im Rahmen der analytischen Exploration stellte sich vor allem die Frage, inwiefern die in der Literatur beschriebenen Nebenerscheinungen und Komorbiditäten eine Rolle im weiteren Krankheitsprogress und damit auch letztendlich zur Karzinogenese beitragen. Eine Berechtigung dieser Frage ergibt sich unter anderem auch aus der Tatsache, dass die bisher beschriebenen aufgetretenen Karzinome bei der ADPKD keiner eindeutigen Pathogenese zugeordnet werden können.

Häufig beobachtete Phänomene sind (kardio-) vaskuläre Probleme, vor allem zerebrovaskuläre Aneurysmen oder auch Herzklappenvitien^{45,47}.

Im untersuchten Kollektiv konnte hinsichtlich Herzklappenvitien, vaskulären

5 Diskussion

Vorerkrankungen und der koronaren Herzkrankheit kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Eine der häufigsten relevanten Nebenerscheinungen der ADPKD ist das Auftreten eines Hypertonus bereits in frühen Jahren^{59,61}, der zu einer Vergrößerung der Nieren führt und für den weiteren Progress einen Risikofaktor darstellt.⁶²⁻⁶⁴ Eine frühe Therapie ist wichtig, da eine antihypertensive Therapie das Zystenwachstum verringern kann.

Trotz medikamentöser Therapie kann es in vereinzelten Fällen zu einem therapieresistenten Hypertonus kommen, der eine weitere Überlegung für eine Nephrektomie darstellen könnte.

In unserem Patientengut lag die Prävalenz des Hypertonus bei 90,5%, hierbei waren alle Patienten aus der Karzinomgruppe betroffen. Bei einem Patienten aus der Nichtkarzinomgruppe war die Indikation zur Nephrektomie ein nicht einstellbarer Hypertonus.

Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem arteriellen Hypertonus und der Entstehung eines Malignoms festgestellt werden. Hierbei ist zu beachten, dass alle Patienten unter bestehender medikamentöser Therapie getestet wurden, da aus den obig angeführten Gründen eine frühe antihypertensive Medikation unabdingbar ist. Aus denselben Gründen ergeben sich aus der Literatur auch keine Angaben über unbehandelte Hypertonien, lediglich darüber, dass eine Hypertonie eventuell zu spät bemerkt wird und bis dato dann die Proliferation des Zystenwachstums begünstigt haben könnte.

Die Begleiterscheinungen eines Diabetes mellitus, insbesondere die Auswirkungen eines schlecht eingestellten Diabetes auf die Nieren sind hinreichend bekannt. Weltweit steigt die Inzidenz von Diabetes aufgrund des Zusammenhangs von Übergewicht und Diabetes. Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und der ADPKD ist aktuell noch nicht erforscht.

Reed et al.¹¹⁷ untersuchten in ihrer Studie an 44 Patienten den Einfluss von Diabetes mellitus Typ II bei ADPKD-Patienten und kamen zu dem Schluss, dass ADPKD-Patienten mit Diabetes ein größeres Nierenvolumen haben, in jüngeren Jahren an arterieller Hypertonie erkranken und in jüngeren Jahren versterben als ADPKD-Patienten ohne

5 Diskussion

Diabetes. Backenroth et al¹¹⁸ propagierten einen verzögerten Beginn der Niereninsuffizienz in ihrer Studie, in der sie 4 an Diabetes erkrankte ADPKD-Patienten mit 8 nicht von Diabetes betroffenen Patienten verglichen und schlussfolgerten, dass die Einnahme von Sulfonylharnstoff und Glibenclamid die Flüssigkeitssekretion in die Zysten durch eine Blockade ATP-abhängiger Kaliumkanäle blockieren könnte.

Eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und der Entstehung eines Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit ADPKD findet sich in der Literatur nicht. Im untersuchten Kollektiv war kein Patient aus der Karzinomgruppe und 7 von 38 Patienten aus der Nichtkarzinomgruppe an Diabetes Mellitus erkrankt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines Karzinoms und einer bestehenden diabetischen Erkrankung ließ sich demnach nicht finden.

Leberzysten sind eine bekannte Begleiterscheinung der ADPKD. Hierdurch können für die Patienten zusätzliche Nebenwirkungen wie Hepatomegalie, Einblutungen in Zysten oder Zysteninfektionen entstehen.

Beiden Zysten – sowohl Leberzysten als auch Nierenzysten – ist gemeinsam, dass sich die Zysten infizieren, rupturieren oder einbluten können.

In der Literatur wird über eine Assoziation mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen nichts berichtet. In unserem Kollektiv wiesen 23 Patienten Leberzysten auf (56,1%), davon waren 2 Patienten aus der Karzinomgruppe (66,67%).

Eine Assoziation mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen scheint aber nicht der Fall zu sein.

Im Laufe der Erkrankung kommt es in beiden Nieren zur Bildung von mehreren unterschiedlich großen Zysten und einer damit einhergehenden Vergrößerung der Nieren mit Verdrängung gesunden Nierengewebes und Verschlechterung der Nierenfunktion. Es gilt als wissenschaftlich erwiesen, dass das Volumen der Nieren ein Indikator für die Abnahme der Nierenfunktion bei steigendem Nierenvolumen ist^{119,120}.

Eine interessante Frage war demnach, ob das vergrößerte Nierenvolumen nicht nur die Nierenfunktion beeinträchtigt, sondern die Entstehung eines Karzinoms zudem noch begünstigt und eventuell als möglicher Marker für die Entstehung eines Nierentumors bei der ADPKD fungieren könnte. In der Literatur ist eine diesbezügliche Assoziation nicht

5 Diskussion

beschrieben. In der Karzinomgruppe zeigte sich bei den entnommenen Nierenpräparaten ein mittleres Volumen von 1264ccm bei der ersten Niere und 873ccm bei der zweiten Niere. Das Gewicht der ersten Niere betrug im Mittel 983g, bei der zweiten 893g. In der Gruppe der Nichtkarzinompatienten zeigte sich ein mittleres Volumen von 1646 ccm bei der ersten und 2412 ccm bei der zweiten Niere sowie ein Gewicht von 1610 g bei der ersten und 1780 g bei der zweiten Niere. Die Werte der Karzinompatienten lagen somit sogar unter den Werten als der Vergleichsgruppe der Nicht-Karzinom-Gruppe. Statistisch zeigte sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang, so dass sowohl das Volumen als auch das Gewicht der polyzystischen Nieren nicht als Marker für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms bei der ADPKD verwendet werden kann.

In der Literatur wird bisher kein Zusammenhang zwischen einer vorhergehenden Tumorerkrankung und der Ausbildung eines Nierenzellkarzinoms bei ADPKD-Patienten beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass eine vorangegangene Tumorerkrankung nicht signifikant mit dem Auftreten eines Nierenzellkarzinoms verbunden ist. Bei 9 Patienten (21,4%) war bereits vor Dialysepflichtigkeit ein Karzinom kurativ behandelt worden, 2 Patienten davon waren aus der Karzinomgruppe.

Die Karzinompatienten waren an einem Urothel-Karzinom und einem Schilddrüsenkarzinom erkrankt. Die anderen Patienten aus der Nichtkarzinomgruppe waren an einem Mamma-CA, Blasen-CA, Prostata-CA, Nasenbasaliom sowie einer monoklonalen Gammopathie erkrankt.

In allen Fällen, in denen vor Nephrektomie der Verdacht eines Tumors bestand, konnte dieser auch bestätigt werden.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, das Blutdruckverhalten nach Nephrektomie zu beschreiben. Landläufige Meinung und gängiges Vorgehen ist, die Nieren so lange wie möglich in situ zu belassen, damit eine weitere Hormonproduktion gewährleistet ist.

Dennoch kommt eine Nephrektomie bei ADPKD-Patienten relativ häufig vor. Notfallindikationen sind hierbei akute Einblutungen in Zysten aufgrund von Rupturen. Nicht akute Indikationen für eine Nephrektomie stellen Nierenzellkarzinome, persistierende renale Infekte, rezidivierende Harnwegsinfekte, massives Zystenwachstum

5 Diskussion

mit Schmerzen, Hämaturie, Platzmangel für eine Nierentransplantation sowie ein therapieresistenter Hypertonus dar^{49,50,101}.

Der optimale Zeitpunkt für eine Nephrektomie ist dabei unklar und wird kontrovers gesehen^{49,50,53}. Lange Zeit galt, dass eine bilaterale Nephrektomie aufgrund der Nebenwirkungen eines anephrischen Status wie Flüssigkeitsüberladung, kardiale Dekompensationen, Hyperkaliämie, Anämie oder renale Osteodystrophie durch Vitamin-D-Mangel vermieden werden sollte⁵⁰.

Viele ADPKD-Patienten bleiben lange asymptomatisch, viele beschriebene Nebenwirkungen lassen sich medizinisch konservativ gut behandeln. Eine Nephrektomie sollte daher nur in wenigen Fällen, die konservativ nicht beherrschbar sind, erfolgen¹²¹.

In vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte die bilaterale Nephrektomie in 11 Fällen vor der Transplantation und in 15 Fällen nach der Transplantation. 4 mal wurde bilateral ohne spätere Nierentransplantation nephrektomiert, einmal gleichzeitig während der Transplantation. Zudem erfolgte bei 3 Patienten eine unilaterale Nephrektomie vor Transplantation und 7 mal unilateral ohne Transplantation. In nur einem Fall erfolgte die unilaterale Nephrektomie nach der Nierentransplantation. Insgesamt wurde somit 11 mal unilateral und 31 mal bilateral nephrektomiert.

Unser Patientengut weist damit eine gute Vergleichbarkeit zu den Studien von Tabibi⁵³, Fuller⁴⁹ und Glassman⁵⁰ auf. Während in den 70er Jahren und frühen 90er Jahren noch die Meinung vertreten wurde, dass eine Nephrektomie vor der Transplantation bei ADPKD-Patienten ein erhöhtes Risiko und eine perioperative Morbidität beherbergt⁵³, zeigten Glassman⁵⁰ und Tabibi⁵³, dass eine gleichzeitige Nephrektomie im Rahmen der Transplantation keine weiteren Schäden oder Komplikationen verursacht.

In unserem Kollektiv fand die Nephrektomie bei 11 Patienten in einem Zeitrahmen von 1 Monat minimal bis maximal 68 Monate vor der Transplantation statt. Bei 15 Patienten erfolgte die Transplantation einer Niere nach Nephrektomie. Hierbei betrug das kürzeste Zeitintervall 1 Monat, das längste 103 Monate.

In der Gruppe der Nichtkarzinompatienten kam es im Rahmen der Nephrektomie insgesamt zu 3 operativen Revisionen und zweimaligen Hb-Abfällen, die konservativ durch Bluttransfusionen beherrscht werden konnten. In vier Fällen zeigte sich in dieser Gruppe eine passagere Darmatonie, die konservativ behandelt wurde.

5 Diskussion

In einem Fall erfolgte in der Gruppe Karzinompatienten eine notfallmäßige Nephrektomie aufgrund einer Sepsis durch infizierte Nierenzysten, infolge es aufgrund der Blutgerinnungsstörung im Rahmen der Sepsis zu einer operativen Intervention kam.

Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens nach der Nephrektomie wird wenig berichtet. Lediglich in den Fällen, in denen eine Nephrektomie aufgrund eines therapieresistenten Hypertonus erfolgte, wurde über eine Besserung der Blutdruckwerte berichtet^{101,122}.

Besonderes Augenmerk wurde auf das Blutdruckverhalten nach der Nephrektomie gelegt. Um eine Empfehlung bezüglich des Zeitpunktes der Nephrektomie und der Art der Nephrektomie abgeben zu können, erfolgte eine genauere Betrachtung der Blutdruckwerte bei ambulanter Vorstellung vor der Nephrektomie, einen Tag vor Nephrektomie, in den Tagen nach der OP und nach 3 und 6 Monaten.

Hierbei lag der Mittelwert bei 141/81mmHg, der Median bei 140/80mmHg. Während des stationären Aufenthaltes kam es nur zu geringen Schwankungen des Blutdruckwertes.

Bei den Patienten, die nicht transplantiert wurden, lag der Mittelwert bei 143/77mmHg, der Median bei 140/80mmHg. Im Vergleich beider Gruppen zeigten sich bzgl. Mittelwert und Median keine Unterschiede. Lediglich in den ersten Tagen nach der OP kam es zu wenigen systolischen Entgleisungen mit Maximalwerten unter 190mmHg. Dies könnte daran liegen, dass bei den Patienten im Rahmen des Weanings keine orale antihypertensive Therapie möglich ist. Diese wird erst wieder bei guter Vigilanz aufgenommen und es kann mit einer neuen Blutdruckeinstellung je nach vorliegenden Werten begonnen werden. Unsere Feststellung würde für diese Annahme sprechen. Die Blutdruckwerte nach 3 und 6 Monaten repräsentierten Werte nach bereits wieder aufgenommener und optimierter Therapie.

In 4 Fällen kam es intermittierend zu hypotensiven Blutdruckwerten unter 100mmHg systolisch, welche sich spontan erholt haben. Eine Patientin davon war dauerhaft betroffen und musste antihypotensiv behandelt werden.

Sowohl was den perioperativen Verlauf angeht als auch die beschriebenen Blutdruckwerte zeigte sich ein äußerst günstiges Ergebnis. Hinsichtlich der Blutdruckwerte gab es keine signifikanten kontinuierlichen Entwicklungen in pathologische Bereiche. Die postoperativen Komplikationen konnten gut beherrscht werden und waren nicht letal.

6 Zusammenfassung und Empfehlung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung stellt die häufigste, lebensbedrohliche Erbkrankheit dar und führt im Endstadium der Krankheit, meistens in der 5.-6. Lebensdekade, zur dialysepflichtigen terminalen Nierenkrankheit. Das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms bei dieser Krankheit wird in Fallberichten und wenigen Studien zwar immer wieder erwähnt, genaue Hintergründe darüber sind aber bisher unbekannt und nur selten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. Im Klinikum Rechts der Isar wurden in den Jahren 2001-2009 bei 42 Patienten, die an der ADPKD erkrankt waren, eine Nephrektomie durchgeführt. In 9,52% zeigte sich hierbei histologisch ein Nierenzellkarzinom.

In dieser Arbeit sollte explorativ anhand der vorhandenen Daten und durch Ergänzung durch die weiter behandelnden Zentren mögliche Ursachen der Karzinogenese detektiert werden. Ein weiteres Ziel war die Beschreibung des Blutdruckverlaufs mit dem Ziel, zu zeigen, dass sich eine Nephrektomie nicht ungünstig auf den Blutdruckverlauf auswirkt und gegebenenfalls eine Empfehlung für eine Nephrektomie ausgesprochen werden kann. Wir konnten hierbei zeigen, dass das Auftreten von Nierenzellkarzinomen bei der ADPKD weder vom Alter noch vom Geschlecht abhängig ist. Sowohl eine Anämie, das Vorliegen eines Diabetes mellitus als auch das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus mit antihypertensiver Therapie wirken sich nicht ungünstig auf die Karzinogenese eines Nierenzellkarzinoms aus.

Auch eine längere Dauer der Dialysebehandlung scheint sich nicht nachteilig auf die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms auszuwirken.

Die Hypothese, dass das Volumen der zystisch degenerierten Nieren als Biomarker für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms fungieren könnte, konnte widerlegt werden.

Als wesentliches Ergebnis dieser Arbeit kann somit eine Empfehlung bezüglich der simultanen beidseitigen Nephrektomie vor Nierentransplantation ausgesprochen werden.

Die Frage nach dem bestmöglichen Zeitpunkt der Nephrektomie vor einer potentiellen Nierentransplantation hängt von der Lebensqualität des Patienten ab. Diese wird wesentlich von der Restdiurese und der Größe der Zystennieren beeinflusst. Eine beidseitige Nephrektomie bei ADPKD sollte bei einer Diurese unter 500ml pro Tag

6 Zusammenfassung und Empfehlung

oder/und einer deutlichen Einschränkung der Mobilität durch die Größe der Nieren erfolgen.

Die Empfehlung zu diesem Vorgehen beruht zum Einen auf der Tatsache, dass in fast 10% der Patienten ein Nierenzellkarzinom gefunden wurde und dass die Befürchtung, dass es durch die beidseitige Nephrektomie zu einer anhaltenden Hypotonie kommen würde, nicht bestätigt wurde.

Die beidseitige Zystennephrektomie stellte einen durchaus großen und entsprechenden mit Komplikationen behafteten Eingriff dar. Dennoch haben fast alle Patienten (mehr als 95%) schlussendlich bezüglich ihrer Lebensqualität von dem Eingriff profitiert.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bild einer polzystischen Niere nach Nephrektomie.....	5
Abbildung 2: Aus: V. Osathanondh und E. L. Potter: Pathogenesis of polycystic kidneys. In: Arch. Path. 77, 1964, S. 459–465. PMID 14120681	6
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung im Patientenkollektiv	24
Abbildung 4: Alter bei erster Nephrektomie.....	26
Abbildung 5: Alter bei zweiter Nephrektomie.....	26
Abbildung 6: Dauer der Dialyse bis zur Nephrektomie	28
Abbildung 7: Relative Häufigkeiten der an KHK Erkrankten Patienten im Kollektiv.....	31
Abbildung 8: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten.....	40
Abbildung 9: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten.....	41
Abbildung 10: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte Patienten.....	41

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung des Kollektivs.....	23
Tabelle 2: Geschlechterverteilung des Kollektivs.....	25
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters bei erster und zweiter Nephrektomie in der Gruppe der Nichtkarzinompatienten und der Karzinompatienten.....	26
Tabelle 4: Zusammenhang der Dialysedauer bis zur Nephrektomie in beiden Gruppen.	27
Tabelle 5: Relative Häufigkeiten der aufgrund rezidivierender Infekte nephrektomierten Patienten	28
Tabelle 6: Relative Häufigkeiten der an Diabetes mellitus Erkrankten Patienten im Kollektiv.....	29
Tabelle 7: Relative Häufigkeiten der an arteriellem Bluthochdruck leidenden Patienten im Kollektiv.....	30
Tabelle 8: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Klappenvitien bei ADPKD-Patienten im Kollektiv.....	32
Tabelle 9: Mittelwerte der gemessenen Hämoglobinwerte von der Listung bis 6 Monate nach Nephrektomie	32
Tabelle 10: Relative Häufigkeiten der anämischen Patienten im Kollektiv.....	33
Tabelle 11: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Leberzysten im Kollektiv	34
Tabelle 12: Relative Häufigkeiten der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Kollektiv.....	34
Tabelle 13: Relative Häufigkeiten des Vorkommens gastrointestinaler Vorerkrankungen im Kollektiv.....	35
Tabelle 14: Relative Häufigkeiten des Vorkommens vaskulärer Erkrankungen im Kollektiv	36
Tabelle 15: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Arteriosklerose im Kollektiv	36
Tabelle 16: Relative Häufigkeiten bzgl. vorheriger Tumorerkrankungen bei Patienten im Kollektiv	37
Tabelle 17: Relative Häufigkeiten des Vorkommens von Schilddrüsenerkrankungen im Kollektiv	38
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen der ADPKD und der Karzinogenese bzgl. Gewicht	

8 Tabellenverzeichnis

und Volumen	39
Tabelle 19: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten.....	58
Tabelle 20: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte.....	60
Tabelle 21: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte.....	61
Tabelle 22: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte.....	62

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
RR systolisch bei Listung	22	141,36	15,846	110	170	130,00	140,00	160,00
RR systolisch vor OP	41	130,24	19,810	80	180	120,00	130,00	140,00
RR systolisch nach OP	41	134,15	18,470	100	190	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 1. Tag postop.	41	130,73	20,419	70	170	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 2. Tag postop.	41	132,80	21,853	100	190	115,00	130,00	145,00
RR systolisch 3. Tag postop.	41	131,83	21,499	90	170	120,00	130,00	150,00
RR systolisch 4. Tag postop.	41	128,90	18,825	100	160	110,00	130,00	145,00
RR systolisch 5. Tag postop.	41	131,59	19,951	90	180	117,50	130,00	150,00
RR systolisch 6. Tag postop.	39	130,90	18,774	100	180	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 7. Tag postop.	36	129,72	17,152	100	180	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 8. Tag postop.	33	131,82	19,438	100	170	120,00	130,00	150,00
RR systolisch 9. Tag postop.	31	128,06	20,070	90	160	110,00	130,00	140,00
RR systolisch 3 Mon. postop.	26	133,31	15,270	110	160	120,75	130,00	142,50
RR systolisch 6 Mon. postop.	27	131,00	17,117	101	160	120,00	130,00	145,00

Tabelle 20: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, mit Nierentransplantierten

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
RR diastolisch bei Listung	22	81,59	7,98	70	100	78,75	80,00	90,00
RR diastolisch vor OP	41	73,17	11,00	40	90	70,00	75,00	80,00
RR diastolisch nach OP	41	76,46	10,26	60	100	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 1. Tag postop.	40	73,13	10,66	50	100	70,00	70,00	80,00
RR diastolisch 2. Tag postop.	41	75,61	10,26	60	100	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 3. Tag postop.	41	72,93	12,70	40	100	60,00	70,00	80,00
RR diastolisch 4. Tag postop.	41	72,93	13,51	40	100	60,00	75,00	80,00
RR diastolisch 5. Tag postop.	41	73,17	9,54	60	90	70,00	70,00	80,00
RR diastolisch 6. Tag postop.	39	73,46	10,08	50	90	70,00	70,00	80,00
RR diastolisch 7. Tag postop.	36	73,89	9,86	60	100	66,25	80,00	80,00
RR diastolisch 8. Tag postop.	33	74,24	9,69	50	90	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 9. Tag postop.	31	72,42	11,17	40	90	70,00	70,00	80,00
RR diastolisch 3 Mon. postop.	26	78,08	8,70	60	93	70,00	80,00	83,50
RR diastolisch 6 Mon. postop.	27	75,11	10,41	55	90	70,00	80,00	80,00

Tabelle 21: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
RR systolisch bei Listung	12,00	143,00	17,32	110,00	170,00	130,25	140,00	160,00
RR systolisch vor OP	22,00	127,73	18,75	100,00	170,00	110,00	130,00	140,00
RR systolisch nach OP	22,00	133,41	17,14	100,00	170,00	123,75	130,00	142,50
RR systolisch 1. Tag postop.	22,00	131,82	19,91	100,00	170,00	120,00	135,00	142,50
RR systolisch 2. Tag postop.	22,00	133,86	23,50	100,00	180,00	110,00	135,00	150,00
RR systolisch 3. Tag postop.	22,00	136,59	22,65	100,00	170,00	120,00	140,00	152,50
RR systolisch 4. Tag postop.	22,00	130,91	20,91	100,00	160,00	110,00	135,00	150,00
RR systolisch 5. Tag postop.	22,00	130,00	19,76	90,00	160,00	110,00	130,00	150,00
RR systolisch 6. Tag postop.	21,00	130,71	17,05	100,00	170,00	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 7. Tag postop.	19,00	128,42	15,37	100,00	150,00	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 8. Tag postop.	17,00	129,41	17,84	100,00	160,00	120,00	130,00	145,00
RR systolisch 9. Tag postop.	17,00	130,59	17,49	90,00	160,00	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 3 Mon. postop.	15,00	133,33	15,56	110,00	160,00	120,00	130,00	140,00
RR systolisch 6 Mon. postop.	16,00	133,19	18,91	106,00	160,00	116,25	132,50	150,00

Tabelle 22: Systolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
RR diastolisch bei Listung	12	77,25	6,31	70	90	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch vor OP	22	70,45	9,99	50	90	60,00	70,00	80,00
RR diastolisch nach OP	22	75,00	11,02	60	100	70,00	70,00	80,00
RR diastolisch 1. Tag postop.	22	73,18	10,41	60	90	67,50	70,00	80,00
RR diastolisch 2. Tag postop.	22	76,82	11,71	60	100	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 3. Tag postop.	22	75,00	13,00	50	100	67,50	75,00	80,00
RR diastolisch 4. Tag postop.	22	74,32	16,35	40	100	60,00	80,00	90,00
RR diastolisch 5. Tag postop.	22	74,32	10,50	60	90	67,50	72,50	80,00
RR diastolisch 6. Tag postop.	21	75,95	10,20	50	90	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 7. Tag postop.	19	77,63	8,88	60	100	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 8. Tag postop.	17	75,88	10,04	50	90	70,00	80,00	80,00
RR diastolisch 9. Tag postop.	17	74,41	11,16	40	90	70,00	75,00	80,00
RR diastolisch 3 Mon. postop.	15	79,27	8,27	65	93	75,00	80,00	85,00
RR diastolisch 6 Mon. postop.	16	76,13	9,22	60	90	70,00	80,00	80,00

Tabelle 23: Diastolische Blutdruckwerte vor und nach Nephrektomie, ohne Nierentransplantierte

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Abk. für engl. Angiotensin Converting Enzyme
ADPKD	Abk. für engl. autosomal dominant polycystic kidney disease, dt.: autosomal dominante polyzystische Nierenkrankheit
PKD	Abk. für engl. polycystic kidney disease, dt.: polyzystische Nierenerkrankung
PKD-1-Gen	ein Gen, das sowohl beim Menschen als auch beim Tier enthalten ist; es codiert das Glycoprotein Polycystin-1, ein multifaktorielles Protein, das unter anderem bei der Reifung von Epithelzellen und bei der Aufrechterhaltung der renalen epithelialen Differenzierung eine wichtige Rolle spielt
PKD-2-Gen	ein Gen, das sowohl beim Menschen als auch beim Tier enthalten ist; es kodiert das Glycoprotein Polycystin-2.
CA	Abk. für engl. Carcinoma, dt.: Karzinom
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
ccm	Abkürzung für Kubikmeter, Maßeinheit für Volumen
cm	Zentimeter, Längenmaß
CT	Computertomographie

9 Abkürzungsverzeichnis

ER	endoplasmatisches Retikulum
EK	Erythrozytenkonzentrat
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KHK	Koronare Herzerkrankung
pAVK	Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
mTOR	Abk. für engl. mechanistic target of rapamycin, ein in allen Säugetieren vorkommendes Protein, an welches das Immunsuppressivum Rapamycin bindet.
min.	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Maßeinheit des Blutdrucks
Mon.	Monate
MR	Abk. für Magnetresonanz

9 Abkürzungsverzeichnis

MR-Angiographie	Magnetresonanzangiographie
NCC	Abk. für engl. Nephroid cell carcinoma, Nierenzellkarzinom
OP postop.	Operation postoperativ
RAAS	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
RR	Abkürzung für Blutdruck nach dem italienischen Erfinder Riva Rocci
TRP	Abk. für engl. transient receptor potential channels. Bezeichnung für eine umfangreiche Familie von Ionenkanälen
TX	Abkürzung für Transplantation
NTX	Nierentransplantation

10 Literaturverzeichnis

1. Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 2004;350;151-64.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y: Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet 2007;369: 1287-1301
3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1993;329:332-342. [PubMed: 19455193]
4. G. M. Fick und P.A. Gabow: Hereditary and acquired cystic kidney disease of the kidney. In: Kidney Int 46, 1994, S. 951-964. PMID 7861721
5. Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, Yuri T, Shinoda A. (1980) Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol; Jul; 14(1):1-6)
6. Frei U, Schober-Halstenberg HJ (2007): Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007 QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007 des Bundesverband Niere e.V., Berlin, Deutschland.
7. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1995; 81: 289–98.
8. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ et al.: PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science 1996; 272: 1339–42.
9. Jilg CA, Drendel V, Bacher J, Pisarski P, Neeff H, Drognitz O, Schwardt M, Gläsker S, Malinoc A, Erlic Z, Nunez M, Weber A, Azurmendi P, Schultze-Seemann W, Werner M, Neumann HP. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. Nephron Clin Pract. 2013; 123:13-21 DOI: 10.1159/000351049. Epub 2013 Jun 4. Pubmed PMID: 23752029.
10. Hildebrandt F, Omram H: New insights: nephronophthisis-medullary cystic

- kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 168–76.
11. Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, Pavlova A, Geng L, Fan X et al.: Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation. *Nat Genet* 1997; 17: 179–81.
 12. T. Watnick und G. Germino: From cilia to cyst. In: *Nature Genetics* 34, 2003, S.355–356. PMID 12923538
 13. B. K. Yoder: Role of Primary Cilia in the Pathogenesis of Polycystic Kidney Disease. In: *J Am Soc Nephrol* 18, 2007, S. 1381–1388. PMID 17429051
 14. K.D. Gardner u.a.: Why renal cysts grow. In: *AmJPhysiol* 266, 1994, F353-359. PMID 8160782
 15. Rosner, Margit, et al. "The mTOR pathway and its role in human genetic diseases." *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 659.3 (2008): 284-292.
 16. J. M. Shillingford, Niel S. Murcia, Claire H. Larson, Seng Hui Low, Ryan Hedgepeth, Nicole Brown, Chris A. Flask, Andrew C. Novick, Dacid A. Goldfarb, Albrecht Kramer-Zucker, Gerd Walz, Klaus B. Piontek, Gregory G. Germino and Thomas Weimbs: The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. In: *Proc Natl Acad Sci* 103, 2006, S. 5466–5471. PMID 16567633.
 17. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr. et al.: Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122–30.
 18. A. C. Ong und P. C. Harris: Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. In: *Kidney Int* 67, 2005, S. 1234–1247. PMID 15780076
 19. R. G. Elles u.a.: Diagnosis of adult polycystic kidney disease by genetic markers and ultrasonographic imaging in a voluntary family register. In: *J Med Genet* 31, 1994, S. 115-120. PMID 8182715
 20. W. Kühn und G. Walz: Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung. In: *Dtsch Arztebl* 104, 2007, S. A3022–8.
 21. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002

10 Literaturverzeichnis

- Jan 10 [Updated 2011 Dec 8]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
22. Shobha Ratnam, Surya M. Nauli. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical and Basic Science Perspective. In: Int J Nephrol Urol. 2010 ; 2(2): 294–308.
 23. P. A. Gabow u.a.: Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. In: J Am Soc Nephrol 8, 1997, S.105–110. PMID 9013454
 24. Polycystic Kidney Disease: MRI Provides an Early Alert to Progression. In: Science Daily vom 17.Mai 2006.
 25. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB et al.: Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 3013–9
 26. R. Sherstha u. a.: Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Hepatology 26, 1997, S.1282–1286. PMID 9362373
 27. R. Magistroni u. a.: Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. In: J Am Soc Nephrol 14, 2003, S.1164–1174
 28. S. R. Orth u. a.: Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. In: Kidney Int 54, 1998, S.926–931
 29. S. R. Orth u. a.: Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in patients with primary renal disease. In: Contrib Nephrol 130, 2000, S.109–123.
 30. Keith DS, Torres VE, Johnson CM, Holley KE. Effect of sodium chloride, enalapril, and losartan on the development of polycystic kidney disease in Han:SPRD rats. Am J Kidney Dis. 1994; 24:491–8. [PubMed: 8079975]
 31. M. Schmid u. a.: Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease. In: J. Hypertens. 8, 1990, S.277–283. PMID 2159509

10 Literaturverzeichnis

32. F. A. Belibi u. a.: The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. In: J Am Soc Nephrol 13, 2002, S.2723–2729. PMID 12397042
33. Haseebuddin M, Tanagho YS, Millar M, Roytman T, Chen C, Claman RV, Miller B, Desai A, Benway B, Bhayani S, Figenshau RS: Long-term impact of laparoscopic cyst decortication on renal function, hypertension and pain control in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. In: J Urol. 2012 Oct;188(4):1239-44. doi: 10.1016/j.juro.2012.06.026. Epub 2012 Aug 16.
34. Torres VE, Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. In: Kidney Int. 2009 July ; 76(2): 149–168. doi:10.1038/ki.2009.128.
35. Y. Itai u. a.: Hepatobiliary cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence and CT findings. In: Am. J. Roentgenol. 164, 1995, S.339–342.
36. J. Milutinovic u. a.: Liver cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Am. J. Med. 68, 1980, S.741–744
37. P. A. Gabow u. a.: Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Hepatology 11, 1990, S.1033–1037
38. E. Levine u. a.: Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. In: Am. J. Roentgenol. 145, 1985, S.229–233.
39. A. Telenti u. a.: Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Mayo Clin. Proc. 65, 1990, S.933–942.
40. U. Faber: Langzeitverlauf bei Adulter Polyzystischer Nierendegeneration nach Nierentransplantation. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2000.
41. Gibson P, Watson ML: Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2455–7.
42. V. E. Torres u. a.: Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Am. J. Kidney Dis. 22, 1993, S.513–519.
43. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI: Pain management in polycystic kidney disease. Kidney Int 2001; 60: 1631–44

44. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI: Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: 1561–9.
45. J. Milutinovic u. a.: Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings. In: *Q. J. Med.* 53, 1984, S.511–522.
46. Rule AD, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bae KT et al.: Comparison of methods for determining renal function decline in early autosomal dominant polycystic kidney disease: the consortium of radiologic imaging studies of polycystic kidney disease cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 854–62.
47. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A et al.: Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1208–16.
48. Darby, C. R., Cranston, D., Raine, A. E. G. and Morris, P. J. (1991), Bilateral nephrectomy before transplantation: Indications, surgical approach, morbidity and mortality. *Br J Surg*, 78:305–307. doi:10.1002/bjs.1800780313
49. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, Kang SM, Stock PG, Freise CE. (2005) End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol*; Dec; 174(6):2284-8.
50. Glassmann, D.T., Nipkow, L., Bartlett, S.T. And Jacobs, S.C.: Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*, 164: 661,2000
51. Mitchell, T. S., Halasz, N. A. and Gittes, R. F.: Renal transplantation: selective preliminary bilateral nephrectomy. *J Urol*, 109: 796, 1973
52. Freed, S. Z.: The present status of bilateral nephrectomy in transplant recipients. *J Urol*, 115: 8, 1976.
53. Tabibi, A., Simforoosh, N., Abadpour, P., Gholamrezaie, H. R., & Nafar, M. (2005, September). Concomitant nephrectomy of massively enlarged kidneys and renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. In *Transplantation proceedings* (Vol. 37, No. 7, pp. 2939-2940). Elsevier.
54. Rosenberg JC, Azcarate J, Fleischmann LE, et al: Indications for pretransplant

- nephrectomy. Arch Surg 107:233, 1973
55. Yarimizu SN, Susan LP, Straffon RA, et al: Mortality and morbidity in pretransplant bilateral nephrectomy: analysis of 305 cases. Urology 12:55, 1978
 56. Calman, K. C., Bell, P. R., Briggs, J. D. et al: Bilateral nephrectomy prior to renal transplantation. Br J Surg, 63: 512, 1976
 57. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, et al: Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 38:1177–1180, 1990)
 58. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 194-200
 59. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1997; 8:1560-7.
 60. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. Kidney Int 2003;64:1035–1045. [PubMed: 12911554]
 61. Chapman AB, Gabow PA. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int Suppl 1997;61:S71–73. [PubMed: 9328971]
 62. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Advances in chronic kidney disease 2010;17(2):153-163. doi:10.1053/j.ackd.2010.01.001.
 63. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. Am J Kidney Dis 1983;2:630– 639. [PubMed: 6846334]
 64. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 1992;41:1311–1319. [PubMed: 1614046]
 65. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-

10 Literaturverzeichnis

- aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091–1096. [PubMed: 2215576]
66. Torres VE, Wilson DM, Burnett JC, Johnson CM, Offord KP: Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 66: 1010–1017, 1991
67. Ecker T, Schrier R.W.. Hypertension in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Early Occurrence and Unique Aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194–200
68. Zheng D, Wolfe M, Cowley BD Jr. Wallace DP, Yamaguchi T, Grantham JJ. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2588–95. [PubMed: 14514736]
69. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:221–228. [PubMed: 19322187]
70. Braasch WF: Clinical data of polycystic kidney. *Surg Gynecol, Obstet* 23: 697–702, 1916
71. Schacht FW: Hypertension in cases of congenital polycystic kidney. *Arch Intern Med* 47: 500–509, 1931
72. Rall JE, Odel HM: Congenital polycystic disease of the kidney: Review of the literature, and data on 207 cases. *Am J Med Sci* 218: 399–407, 1949
73. Ritter SA, Baehr G: The arterial supply of the congenital polycystic kidney and its relation to the clinical picture. *J Urol* 21: 583–592, 1929
74. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, Mohring K, Waldherr R, Ritz E: Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 42: 1259–1265, 1992
75. Jones DB: Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. Light and electron microscopic studies. *Lab Invest* 31: 303–313, 1974
76. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM, Dominiczak AF, Fraser R, Wright AF, Watson ML, Briggs JD: Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of

- young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 40: 501– 508,1991
77. Laia Sans-Atxer, Roser Torra and Patricia Fernández-Llama. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD). In: *Clin Kidney J* (2013) 6: 457–463 doi: 10.1093/ckj/sft031 Advance Access publication 24 April 2013.
 78. Eckardt KU, Mollmann M, Neumann R et al. Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1989; 84: 1160–1166
 79. Schmid M, Mann JF, Stein G et al. Natriuresis–pressure relationship in polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1990; 8: 277–283
 80. Iversen J, Frandsen H, Norgaard N, Strandgaard S: Sympathetic nervous activity in adult polycystic kidney disease [Abstract]. *Hypertension* 28: 692, 1996
 81. DiBona GF: The kidney in the pathogenesis of hypertension: The role of renal nerves. *Am J Kidney Dis* 5: A27–A31, 1985
 82. DiBona GF, Kopp UC: The neural control of renal function. *Physiol Rev* 77: 75– 197, 1997
 83. Wang D, Strandgaard S, Borresen ML, et al. Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidneydisease. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:184–91. [PubMed: 18215696]
 84. AbouAlaiwi WA Takahashi M, Mell BR, et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *CircRes*. 2009; 104:860–9. [PubMed: 19265036]
 85. Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation*. 2008; 117:1161–71. [PubMed: 18285569]
 86. Hierck BP, Van der Heiden K, Alkemade FE, et al. Primary cilia sensitize endothelial cells for fluid shear stress. *Dev Dyn*. 2008; 237:725–35. [PubMed: 18297727]
 87. Iomini C, Tejada K, Mo W, Vaananen H, Piperno G. Primary cilia of human

10 Literaturverzeichnis

- endothelial cells disassemble under laminar shear stress. *J Cell Biol.* 2004; 164:811–7. [PubMed: 15024030]
88. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1212-218.
89. Elhassan EA, Schrier RW. The use of vasopressin receptor antagonists in hyponatraemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:373-80.
90. Rizk D, Jurkovitz C, Veledar E, et al. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:560–566. [PubMed: 19261830]
91. Seeman T, Dusek J, Vondrak K, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004;53:629–634. [PubMed: 15588131]
92. Chapman AB, Johnson AM, Rainquet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292–1297. [PubMed: 9259356]
93. Bardaji A, Martinez-Vea A, Valero A, et al. Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clin Nephrol* 2001;56:211–220. [PubMed: 11597036]
94. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347– 354. [PubMed: 8604703]
95. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis* 2001;38:777–784. [PubMed: 11576881]
96. Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaida A, et al. Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:806– 810. [PubMed: 19736478]
97. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995;

- 5:2048–56. [PubMed: 7579053]
98. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4:1654–60. [PubMed: 8011974]
99. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1349–1354. [PubMed: 7894001]
100. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:148–157. [PubMed: 17699202]
101. Knehtl M, Bevc S, Hojs R, Hlebič G, Ekart R. Bilateral nephrectomy for uncontrolled hypertension in hemodialysis patient: A forgotten option? In: *Nephrol Ther*. 2014 Dec;10(7):528-31. doi: 10.1016/j.nephro.2014.07.484. Epub 2014 Oct 31.
102. Fornara P, Fricke L, Durek C, Thyssen G, Jocham D. Laparoscopic bilateral nephrectomy: results in 11 renal transplant patients. In: *J Urol*. 1997 Feb;157(2):445-9.
103. Zeier M., Geberth S, Ritz E, Jaeger T, Waldherr R. Adult dominant polycystic kidney disease clinical problems. *Nephron* 1988;49:177-83.
104. Walters W, Braasch WF: Surgical aspect of polycystic kidney. *Surg Obstet Gynecol* 1934;647-650.
105. Börje Ljungberg, Steven C. Campbell, Han Yong Choi, Didier Jaqmin, Jung Eun Lee, Steffen Weikert, Lambertus A. Kiemeney.: The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. In: *Eur Urol* 2011;60:615-621.
106. R.P. Theis, S.M. Dolwick Grieb, D. Blurr, T. Siddiqui and N. Asal „Smoking, Environmental Tobacco Smoke, and Risk of Renal Cell Cancer: A Population-Based Case-Control Study,“ *BMC Cancer*, Vol 8, No. 387, 2008, pp. 1-11.Y.
107. Wang, X. Chen, Y. Song, B. Caballero and L.J. Cheskin, „Association between Obesity and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis,“ *Kidney International*, Vol. 73, No. 1, 2008, pp.19-33.

10 Literaturverzeichnis

108. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1661
109. Lane W, Lacefield E, Tran R, de Riese W. The Clinical Association of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and renal cell Carcinoma Open Access. *OJU*. 2011;1(2):11-14.
110. Vijay A, Pankaj P. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comprehensive Review: *Nephro-Urology Monthly* 2010;2(01):172-92.
111. Lee HH, Choi KH, Yang SC, Han Wk. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Korean J Urol*. 2012;53(4):229-33.
112. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y, Charpentier B, Durrbach A, Droupy S, Benoît G. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology*. 2009 Sep;74(3):631-4. doi: 10.1016/j.urology.2009.02.078. Epub 2009 Jul 18. PubMed PMID: 19616833.
113. Cheung CY, Lam MF, Lee KC, Chan GS, Chan KW, Chau KF, et al. Renal cell carcinoma of native kidney in Chinese renal transplant recipients: a report of 12 cases and a review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(3):675-80.
114. Lang EK, Davis R. Autosomal dominant polycystic kidney disease with renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:987
115. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013
116. Fornara, P und Hoda, M R. Das Nierenzellkarzinom. *Urologe*. 2011, 50, S. 219-222
117. Ebrene Reed, Imed Helal, Kim McFann, Wei Wang, Xiang-Dong Yan and Robert W. Schrier. The Impact of Type II diabetes mellitus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 2862-865 doi: 10.1093/ndt/gfr744
118. Backenroth R, Popovtzer MM. Does type 2 diabetes mellitus delay renal failure i autosomal dominant polycystic kidney disease?. *Kidney Int* 2002;24:803-813.

10 Literaturverzeichnis

119. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S. The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease.
Clin Exp Nephrol. 2011 Aug;15(4):539-45. doi: 10.1007/s10157-011-0428-y.
Epub 2011 Mar 24.
120. Alam A, Dahl NK, Lipschutz JH, Rossetti S, Smith P, Sapir D, Weinstein J, McFarlane P, Bichet DG. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy.
Am J Kidney Dis. 2015 May 7. pii: S0272-6386(15)00524-7.doi: 10.1053/j.akd.2015.01.030.
121. Bansal RK, Kapoor A. Laparoscopic nephrectomy for massive polycystic kidney disease: Updated technique and outcomes. Canadian Urological Association Journal. 2014;8(9-10):341-345. doi:10.5489/cuaj.2097.
122. Fornara P, Doehn C, Fricke L, Durek C, Thyssen G, Jocham D. Laparoscopic bilateral nephrectomy: results in 11 renal transplant patients. J Urol. 1997 Feb;157(2):445-9.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Manfred Stangl bedanken. Ihm gilt besonderer Dank für das mir entgegen gebrachte Vertrauen und die Überlassung des Themas sowie die weitere Betreuung. Er stand mir jederzeit äußerst freundlich, hilfreich und kompetent zur Seite und war in jedem Anliegen eine tragende Stütze während des ganzen Prozesses dieser Arbeit.

Bei meinen Eltern und meiner Familie möchte ich mich für die unermüdliche Unterstützung während des Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Vor allem meiner Frau danke ich für das Korrekturlesen und die semantischen Verbesserungsvorschläge.

Ferner möchte ich mich bei all den vielen Patienten und betreuenden Dialyseärzten bedanken, die mir einen Einblick in die Facetten dieser Krankheit ermöglicht haben und mir bereitwillig im Rahmen der Datenerhebung Auskunft gegeben haben.

12 Eidesstattliche Versicherung

Hainzinger Alexander

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Analyse der Karzinogenese bei autosomal dominanter polyzystischer
Nierenerkrankung.**

Klinische Ergebnisse nach beidseitiger Nephrektomie.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Riedering, den 7.2.2017

Alexander Hainzinger